

THÈSES

PRÉSENTÉES

à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris

POUR OBTENIR

le Grade de Docteur ès Sciences Naturelles

PAR

JACQUES HOUGET

1^{re} THÈSE. — Contribution à l'étude de la composition chimique du muscle, sang et foie du chien et de la variation de ces compositions après des contractions musculaires intenses et répétées.

2^{me} THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le

10 JUL 1933

1933 devant la Commission d'examen

MM. L. LAPICQUE, Président

G. URBAIN

R. COMBES

} Examinateurs

Série A. N° : 1418

N° d'Ordre : 2283

THÈSES

PRÉSENTÉES

à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris

POUR OBTENIR

le Grade de Docteur ès Sciences Naturelles

PAR

JACQUES HOUGET

1^{re} THÈSE. — Contribution à l'étude de la composition chimique du muscle, sang et foie du chien et de la variation de ces compositions après des contractions musculaires intenses et répétées.

2^{me} THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 1933 devant la Commission d'examen

MM. L. LAPICQUE, Président

G. URBAIN	} Examineurs
R. COMBES	

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

00000

MM.

Doyen. C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du globe.

Doyen honoraire. M. MOLLIARD.

Professeurs honoraires

H. LE CHATELIER.
H. LEBESGUE.
A. FERNBACH.
A. LEDUC.
Emile PICARD.
Remy PERRIER.
Léon BRILLOUIN.
A. DEREIMS.

E. GOURSAT Analyse supérieure et algèbre supérieure.
P. JANET Électrotechnique générale.
F. WALLERANT Minéralogie.
P. PAINLEVÉ Mécanique analytique et mécanique céleste.
Gabriel BERTRAND Chimie biologique.
M^{me} P. CURIE Physique générale et radioactivité.
M. CAULLERY Zoologie (Evolution des êtres organisés).
G. URBAIN Chimie générale.
Emile BOREL Calcul des probabilités et Physique mathém.
L. MARCHIS Aviation.
Jean PERRIN Chimie physique.
H. ABRAHAM Physique.
E. CARTAN Géométrie supérieure.
M. MOLLIARD Physiologie végétale.
L. LAPICQUE Physiologie générale.
E. VESSIOT Théorie des fonctions et théorie des transformations.

Professeurs

A. COTTON Physique.
J. DRACH Application de l'analyse à la géométrie.
Charles FABRY Physique.
Charles PÉREZ Zoologie.
Léon BERTRAND Géologie structurale et géologie appliquée.
P.-A. DANGEARD Botanique.
R. LESPIEAU Théories chimiques.
Paul MONTEL Mécanique rationnelle.
P. WINTREBERT Anatomie et histologie comparées.
E. RABAUD Biologie expérimentale.
O. DUBOSQ Biologie maritime.
P. PORTIER Physiologie comparée.
E. BLAISE Chimie organique.
G. JULIA Calcul différentiel et calcul intégral.
L. LUTAUD Géographie physique et géologie dynamique.
Eugène BLOCH Physique théorique et physique céleste.
Henri VILLAT Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB Géologie.
P. PASCAL Chimie minérale.
V. AUGER Chimie appliquée.
H. BÉNARD Mécanique expérimentale des fluides.
E. ESCLANGON Astronomie.
L. BLARINGHEM Botanique.
C. MAUGUIN Minéralogie
A. DENJOY Mathématiques générales.
A. DUFOUR Physique (P. C. N.).
A. GUILLIERMOND Botanique (P. C. N.).
H. BÉGHIN Mécanique physique et expérimentale.
De BROGLIE Théories physiques.
G. RIBAUD Hautes températures.



E. PÉCHARD Chimie (Enseigt^r P. C. N.).
A. GUILLET Physique.
M. GUICHARD Chimie minérale.
A. MICHEL-LÉVY Pétrographie.
G. BRUHAT Physique.
E. DARMOIS Physique.
A. DEBIERNE Radioactivité.
L. DUNOYER Optique appliquée.
M. JAVILLIER Chimie biologique.
L. JOLEAUD Paléontologie.
H. MOUTON Chimie physique.
F. PICARD Zoologie (Evolution des êtres organisés).
ROBERT-LÉVY Zoologie.
M. FRÉCHET Calcul des Probabilités et Physique mathématique.
FOCH Mécanique expérimentale des fluides.

PAUTHENIER Physique (P. C. N.).
M^{me} RAMART-LUCAS Chimie organique.
CHRÉTIEN Optique appliquée.
FREUNDLER Chimie (P. C. N.).
P. JOB Chimie générale.
LABROUSTE Physique du Globe.
PRENANT Zoologie.
VILLEY Mécanique physique et expérimentale.
BOHN Zoologie (P. C. N.)
COMBES Sciences naturelles (P. C. N.).
GARNIER Mécanique rationnelle.
PÉRÉS Mécanique des fluides.
HACKSPILL Chimie (P. C. N.).
LAUGIER Physiologie générale.
TOUSSAINT Technique Aéronautique.
M. CURIE Physique. (P. C. N.).

Secrétaire A. PACAUD.
Secrétaire honoraire D. TOMBECK.

*A mon Maître,
Monsieur le Professeur André Mayer,*

*faible témoignage de ma
profonde reconnaissance.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

C'est à M. le professeur A. Mayer que nous devons notre orientation physiologique, et depuis plusieurs années nous avons pu profiter de son enseignement, de ses encouragements et de ses conseils clairvoyants. Nous sommes heureux de pouvoir lui en témoigner aujourd'hui toute notre gratitude.

Une grande partie de ces recherches a été faite en collaboration avec Théophile Cahn. C'est une grande joie pour moi que de pouvoir l'assurer ici de mon affectueuse reconnaissance.

Ces recherches ont été commencées au laboratoire d'Histoire Naturelle des Corps organisés du Collège de France et ont été poursuivies à l'Institut de Biologie physico-chimique. Qu'il me soit permis d'en remercier ici M. Jean Perrin, membre de l'Institut, M. Pierre Girard et plus particulièrement M. Georges Urbain, membre de l'Institut, qui a été un de nos premiers maîtres et qui a bien voulu nous faire le grand honneur de faire partie de notre jury. Nous l'assurons ici de notre respectueuse gratitude.

Nous remercions aussi M. Louis Lapicque, membre de l'Institut, de ses critiques suggestives et du grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

On sait le travail énorme auquel a donné lieu dans ces dernières années l'étude de la dégradation des glucides. On a pu dégager un processus que semble en général suivre cette dégradation. Les grandes lignes de ce processus ont été établies surtout grâce à l'étude de l'action des ferments qu'on peut extraire des cellules. La question se pose de savoir si dans les tissus qui utilisent préférentiellement les glucides le processus d'attaque est du même ordre et comporte la même chaîne de réactions. Cette question se pose notamment pour le muscle qui consomme des glucides au cours de son travail. C'est ce problème que nous allons examiner au cours d'une première partie qui sera une revue critique des travaux entrepris dans ces dernières années sur la dégradation des glucides et sur la biochimie de la contraction musculaire.

Cette revue critique fera ressortir un certain nombre de questions qui demeurent posées. En particulier, on ne sait pas à l'heure actuelle si la théorie chimique de la contraction musculaire établie sur le muscle isolé de poïkilotherme est intégralement applicable à la contraction du muscle d'un homéotherme in vivo. Les recherches personnelles ont pour but d'apporter une contribution à la solution de ces problèmes.

SOMMAIRE

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.

Introduction.

PREMIÈRE PARTIE : DÉGRADATION DES GLUCIDES.

Premier chapitre : Dégradation anaérobie des glucides.

A. — Dégradation des glucides au cours de la fermentation alcoolique.

Index bibliographique.

B. — Dégradation des glucides dans le muscle.

I. — Dégradation des glucides par le système fermentaire du muscle.

Les constituants du système fermentaire.

L'action du système fermentaire.

Arrêt de la glycolyse par certains agents.

Résumé.

II. — Dégradation des glucides par le jus de presse musculaire ou par le muscle découpé, ou par le muscle isolé intact.

Phénomènes d'hydrolyse.

Phénomènes de glycolyse.

Arrêt de la glycolyse par certains agents.

Résumé.

Deuxième chapitre : Dégradation aérobie des glucides.

Phénomènes d'oxydation.

Phénomènes de resynthèse.

Résumé.

Conclusions générales.

Index bibliographique.

DEUXIÈME PARTIE : LES MODIFICATIONS CHIMIQUES ACCOMPAGNANT LA CONTRACTION DU MUSCLE ISOLÉ.

Premier chapitre : La phase anaérobie de la dégradation des glucides et phénomènes concomitants.

A. — Dégradation des glucides en acide lactique.

B. — Remaniement de certains composés phosphoriques.

C. — Action des poisons sur la phase anaérobie de la contraction musculaire.

Conclusions.

Deuxième chapitre : La phase aérobie de la dégradation des glucides et phénomènes concomitants.

Résumé.

Troisième chapitre : Rapport entre les phénomènes caloriques et les phénomènes chimiques de la contraction.

Quatrième chapitre : Dégradation des lipides et des protides.

Index bibliographique.

TROISIÈME PARTIE : LES MODIFICATIONS CHIMIQUES ACCOMPAGNANT LE TRAVAIL MUSCULAIRE « IN VIVO ».

Premier chapitre : Modifications des échanges et du quotient respiratoire.

Deuxième chapitre : Modifications de l'excrétion urinaire.

Troisième chapitre : Modifications de la composition du muscle.

Quatrième chapitre : Modifications de la composition du sang.

Cinquième chapitre : Modifications de la composition du foie.

Résumé.

Conclusions générales.

Index bibliographique.

RECHERCHES PERSONNELLES.

Introduction.

PARTIE TECHNIQUE.

I.— Prélèvement des tissus.

II.— Méthodes analytiques.

Résumé.

Index bibliographique.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Composition du muscle, du sang et du foie de chiens normaux.

Composition du muscle et ses variations d'un animal à l'autre.

Résultats expérimentaux.

Discussion.

Variations de composition entre muscles homologues.

Résultats expérimentaux.

Résumé.

Composition du foie et ses variations d'un animal à l'autre.

Résultats expérimentaux.

Discussion.

Variations de composition entre deux fragments d'un foie.

Résumé.

Composition du sang et ses variations d'un animal à l'autre.

Conclusions générales.

Variations de composition du muscle, du sang et du foie après un travail musculaire prolongé.

Résultats expérimentaux.

A. — Muscle.

B. — Foie.

C. — Sang.

Discussion.

Conclusions.

Conclusions générales.

Revue Bibliographique

INTRODUCTION

Un travail considérable a été accompli dans ces dernières années sur la chimie du tissu musculaire et sur les processus chimiques qui se déroulent au cours de la contraction. Un très grand nombre de publications ont paru sur le sujet. Mais les points de vue et les buts visés par les auteurs étaient très différents les uns des autres. Il en résulte un ensemble extrêmement confus, et cette confusion a encore été aggravée par des polémiques. D'autre part certaines notions, qui paraissaient établies il y a cinq ans, sont aujourd'hui mises en question ou abandonnées ; certaines conceptions des processus chimiques fondamentaux de la contraction musculaire sont très ébranlées. Le moment paraît venu de tenter de faire un inventaire précis de nos connaissances à ce sujet.

Cinq grands problèmes biochimiques se posent au sujet de la contraction musculaire. — Le premier est de savoir quel est le matériel aux dépens duquel se fait la dépense énergétique du muscle. Sont-ce les glucides, les lipides ou les protides qui sont en jeu ? Le deuxième est de savoir comment se fait le processus de dégradation de ces matériels. Qu'elle est la série des réactions qui se déroulent entre le stade « substances de réserve » et le stade « substances de déchets » ? Quelles sont les substances intermédiaires ?

Le troisième soulève la question de savoir si ces processus sont isolés, ou obligatoirement liés à d'autres processus biochimiques, et auxquels. En même temps qu'on suit la dégradation d'une substance de réserve, peut-on mettre en évidence d'autres modifications chimiques ? Quatrième problème : On sait que dans l'organisme la destruction des réserves est nécessairement compensée par la reconstruction de ces réserves. Peut-on saisir ce processus dans le muscle et comment s'accomplit-il ? Enfin, dernier point : le « bilan de matière » qu'on est amené à faire en étudiant les processus précédents, peut-on en établir la correspondance avec un bilan d'énergie ? Sur tous ces points, il y a eu recherches, discussions, voire polémiques.

On a depuis longtemps pensé exclusivement aux glucides comme matériel énergétique du muscle.

CL. BERNARD découvre du glycogène dans le foie et dans le muscle. Il montre que le glycogène disparaît du muscle toutes les fois que l'activité devient importante : quand l'homéotherme travaille, quand l'hibernant se réveille. Bien plus, il saisit dans le muscle en activité de l'acide lactique qui est déjà pour lui un produit de la fermentation du sucre. Depuis, le plus gros effort a porté sur l'étude de la dégradation des glucides dans le muscle.

Cependant, dans ces dernières années, l'importance de l'utilisation des substances azotées et des lipides a été de nouveau mise en évidence. Nous aurons à voir les preuves qu'on a apportées de leur participation au métabolisme de la contraction. Mais, étant donné que la masse principale des travaux concerne la transformation des glucides, c'est par elle que nous allons commencer.

★ ★

Première Partie

Dégradation des glucides

Il eut été légitime d'aborder cette question par l'étude directe des dégradations dans le muscle de l'animal supérieur. Mais il faut dire tout de suite que les difficultés qu'on rencontre sont très grandes.

Les analyses du tissu ne donnent la composition du muscle qu'à un certain moment. En tout état de cause, elles ne renseignent que sur certains stades. Or, certains de ces stades sont extrêmement fugaces et difficiles à saisir.

On ne peut isoler que par la pensée un seul des processus qui se déroulent normalement dans le muscle ; en fait, il y a toujours intrication de nombreux processus, aussi bien de dégradation que de synthèse.

A supposer que l'on puisse cependant n'étudier qu'une seule série de réactions, cette étude même est difficile. On ne peut

pas, sur un même muscle, suivre toute la série des réactions, puisqu'il faut le détruire pour l'étudier. A la vérité, on peut penser à pratiquer les analyses successives sur des muscles identiques. Mais, chez les animaux supérieurs, les muscles étant toujours en fonctionnement, comment définir l'état qu'on pourrait valablement qualifier d'initial ?

En présence de toutes ces difficultés, comment agir ? On est peu à peu arrivé à imaginer qu'au lieu d'aborder la question d'emblée en étudiant le muscle de l'animal supérieur, on pourrait, par une opération inverse de l'esprit, s'attaquer d'abord à des phénomènes plus simples et remonter peu à peu jusqu'à ceux que présente le tissu musculaire. Or, il se trouve que le sentiment s'est établi peu à peu qu'il existe des processus de dégradation identiques, dans leurs grandes lignes, chez tous les êtres vivants, soit unicellulaires, soit végétaux ou animaux. Dès lors, si on peut, dans des conditions plus favorables que dans l'organisme compliqué des animaux supérieurs, étudier le mécanisme de la dégradation des glucides, on pourra se servir des résultats acquis pour se former un schéma général. Ce schéma, on le transposera aux tissus animaux et on essaiera d'en vérifier sur eux les points essentiels.

On a reconnu depuis longtemps que la dégradation des glucides pouvait être séparée en deux phases : une phase anaérobie, une phase aérobie. On a pu retrouver ces deux phases dans le muscle et il est commode, pour étudier les mécanismes, de les séparer, mais il faut dire de suite que cette séparation est très artificielle. Nous étudierons donc successivement la dégradation anaérobie et la dégradation aérobie des glucides.

Le schéma de dégradation anaérobie des glucides, tel que l'utilisent aujourd'hui les biochimistes, est sorti de l'étude de la fermentation alcoolique.

Mais déjà, quand il s'agit de la levure, le processus est compliqué. On a donc cherché à dégager le mécanisme de la dégradation de toute contingence. On a pu y parvenir en étudiant l'action, non de la cellule entière, mais du système fermentaire qu'on peut en extraire.

La méthode a si bien réussi dans ce cas qu'on a cherché à la généraliser. On l'a appliquée à l'étude des transformations des

glucides dans le muscle ; depuis, les recherches sur la levure et le muscle ont marché parallèlement.

Il semble donc à la fois rationnel et clair de grouper les travaux sur la biochimie de la contraction, en exposant très brièvement d'abord les transformations des glucides dans le cas de la fermentation alcoolique. On continuera par les recherches effectuées sur les dégradations par le système fermentaire extrait du muscle. On verra alors que les résultats ainsi obtenus sont applicables à un jus de presse musculaire, à un muscle découpé et même à un muscle intact. Ayant ainsi dégagé le processus de dégradation des glucides dans le muscle, nous pourrons aborder l'étude des transformations accompagnant la constraction du muscle isolé ; nous verrons enfin les quelques données que l'on possède sur la biochimie de la contraction musculaire chez les animaux supérieurs.

PREMIER CHAPITRE

Dégradation anaérobie des glucides.

A. — DEGRADATION DES GLUCIDES AU COURS DE LA FERMENTATION ALCOLIQUE

Fermentation alcoolique et dégradations des glucides dans le muscle.

Depuis longtemps les auteurs, cherchant à éclaircir la dégradation des glucides dans les cellules musculaires, ont tenté un rapprochement avec la fermentation alcoolique. A première vue, celui-ci semble peu justifié : en effet, dans le cas de la fermentation alcoolique, on a affaire à une dégradation purement anaérobie, tandis que dans le cas du muscle, le processus global est un processus aérobie. Toutefois, on peut mettre en évidence, au cours de la dégradation des glucides dans le muscle, une première phase anaérobie. La divergence existe encore entre ces deux phénomènes anaérobies, puisque dans un cas les produits formés sont essentiellement l'alcool éthylique et l'acide carbonique, et dans l'autre cas l'acide lactique.

On ne pourra donc chercher des analogies que dans les tout premiers stades de la dégradation fermentaire.

On pense que la scission de la molécule d'hexose, soit en acide carbonique et alcool, soit en acide lactique, ne se fait pas sans réactions intermédiaires. Dans la fermentation alcoolique normale par les cellules de levure, on ne saisit que les produits terminaux, les stades intermédiaires très labiles échappant à l'analyse et on n'a pu mettre en évidence des composés intermédiaires que par l'étude des solutions de ferments extraits de la levure.

Système fermentaire de la levure.

A partir de la levure on a pu préparer, par extraction à l'eau, des solutions de ferments qui attaquent les hydrates de carbone et qui contiennent :

a) un ferment thermolabile, non dialysable, précipitable par l'éther, l'alcool, l'acétone et pouvant être adsorbé par le kaolin, l'hydroxyde d'alumine, etc. ;

b) un ensemble de substances chimiquement définies, indispensable pour la marche des réactions et nommé coferment. Celui-ci est constitué par (1) des phosphates inorganiques, un sel de magnésium et un composé organique, qui est l'acide adénylique (2).

On peut se demander si les résultats obtenus par l'étude des solutions de ferments sont transposables à la fermentation effectuée par la levure. Un recouplement partiel a pu être fait, soit en faisant varier le rapport levure/sucre, soit en stabilisant la réaction du milieu, soit en captant les produits intermédiaires par des agents chimiques appropriés. Cependant, on peut faire des réserves, puisque les ferments extraits d'une certaine quantité de levure ne produisent que 2 à 5 % du travail total qu'effectuerait cette quantité de levure. De plus, l'ester hexosediphosphorique de HARDEX et YOUNG, premier corps intermédiaire identifié dans les solutions de ferment, n'a jamais

(1) Récemment AUHAGEN a cru démontrer que l'on peut extraire de la levure à pH 7,8 un nouvel élément du coferment dont la nature chimique n'est pas déterminée.

(2) L'acide adénylique est constitué par une mol. d'acide phosphorique, une mol. d'adénine et une mol. de ribose. L'acide adénylique devient inactif comme coferment après une hydrolyse fermentaire qui n'a détaché que 30 % de l'acide phosphorique ; chauffé deux heures, il perd presque complètement son activité alors qu'il n'y a pas d'acide phosphorique détaché (EULER et MYRBACK).

été trouvé dans la levure vivante et n'est pas attaqué par elle. Pour une discussion plus ample à ce sujet, nous renvoyons à l'excellente monographie de SCHOEN.

DÉGRADATION DES GLUCIDES PAR LE SYSTÈME FERMENTAIRE

Nous exposerons très brièvement les données acquises sur la marche de dégradation des hexoses dans la fermentation alcoolique, données acquises par l'étude des solutions de ferment et de la levure.

Formation des esters hexose-phosphoriques.

Dans un premier temps on constate la formation d'esters hexose-phosphoriques ; d'après la majorité des auteurs la présence du coferment est indispensable pour réaliser cette phosphorylation. On a pu isoler 4 esters hexose-phosphoriques qui ont chacun un pouvoir réducteur différent et nettement inférieur à celui de l'hexose qu'ils contiennent :

1° Ester hexose-diphosphorique (HARDEN et YOUNG) qui serait l'ester 1-6 diphosphorique du 2-5 fructose ; il se forme à partir du glucose, du saccharose et du mannose ;

2° Ester hexose-mono-phosphorique de ROBISON qui serait l'ester 3-phosphorique du glucose ;

3° L'ester hexose-mono-phosphorique de NEUBERG qui serait l'ester 6-phosphorique du 2-5 fructose ;

4° L'ester tréhalose-mono-phosphorique.

VEIBEL a étudié l'apparition progressive de ces différents esters au cours de la fermentation : ses résultats, ainsi que ceux d'EULER et MYRBACK, NILSON, HARDEN et YOUNG, plaident en faveur de la formation, en premier lieu de l'ester hexose-mono-phosphorique de ROBISON, celui-ci se transformant ensuite partiellement en ester hexose-di-phosphorique, décomposé ultérieurement en esters hexose-mono-phosphorique de NEUBERG et tréhalose-phosphorique.

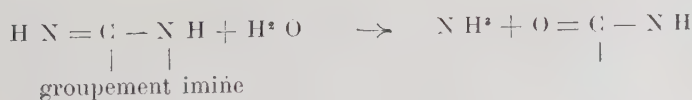
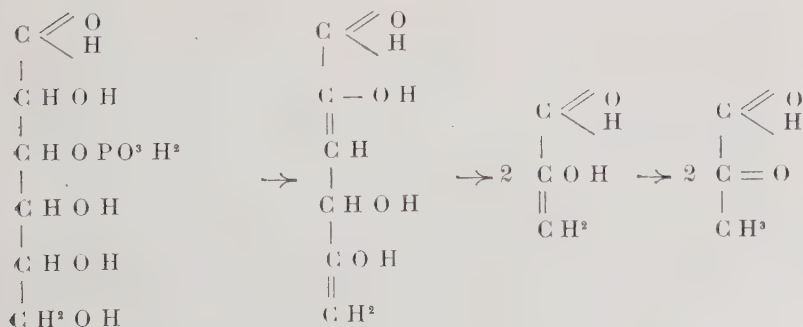
L'adjonction du fluorure et d'acide mono-halogène-acétique à des solutions de ferments arrête la dégradation à ce premier stade et on voit par conséquent s'accumuler de grandes quantités d'esters hexose-phosphoriques, dont une partie d'ailleurs

sous une forme non encore caractérisée, mais vraisemblablement hexose-di-phosphorique (MEYERHOF, LOHMANN).

Formation de méthylglyoxal. — On a toutes raisons de penser que la scission des esters hexose-phosphoriques fournit du méthylglyoxal. En effet, à partir de l'ester hexose-di-phosphorique, la solution de ferment, débarrassée de coferment, donne naissance à du méthylglyoxal. Dans la fermentation normale, NEUBERG et KOBEL ont pu montrer l'accumulation de ce corps en utilisant de petites quantités de levure par rapport à la quantité de sucre mise en fermentation.

WOHL, puis NEUBERG, ont fait remarquer que le passage de l'hexose au méthylglyoxal nécessite simplement le départ de deux molécules d'eau. ZUCKERKANDL et MESSINER-KLEBERMASS ont pu, dans une levure intoxiquée par le fluorure ou par l'acide mono-iodacétique, rétablir la formation d'alcool par l'adjonction d'acides aminés ou d'amines aromatiques susceptibles de donner des groupements imines. Ils imaginent donc que la perte de deux molécules d'eau par le glucose, menant au méthylglyoxal, se ferait normalement par l'intermédiaire des deux groupements imines de l'acide adénylique. Ceci est d'autant plus vraisemblable que STRAIN et SPOEHR ont pu déshydrater l'aldéhyde glycérique en méthylglyoxal à l'aide d'amines aromatiques. BARRENSCHEEN et FILZ donnent un schéma analogue, mais partent d'un ester hexose-mono-phosphorique.

Nous reproduisons ci-dessous ce schéma :



Sort du méthylglyoxal.

Nous devons le schéma de la marche ultérieure de la fermentation à NEUBERG et ses collaborateurs. Ces auteurs admettent que le méthylglyoxal sous sa forme hydratée perd une molécule d'hydrogène pour donner l'*acide pyruvique*. FERNBACH et SCHOEN ont pu, les premiers, mettre en évidence la formation d'acide pyruvique dans la fermentation par la levure vivante. Ils obtenaient en même temps de petites quantités d'acide lactique, dont la présence s'explique par la réduction de l'acide pyruvique à l'aide de la molécule d'hydrogène provenant de la décomposition du méthylglyoxal.

L'acide pyruvique est ensuite transformé, sous l'influence de la carboxylase (NEUBERG), en *aldéhyde acétique* et *acide carbonique*. On a pu arrêter la fermentation à ce stade en captant l'aldéhyde formée soit par le bisulfite, soit par la dimédone. Dans ces conditions, on obtient en même temps des quantités équimoléculaires de glycérine dont la formation est expliquée par la réduction du méthylglyoxal à l'aide de la molécule d'hydrogène, provenant de la transformation précédente.

Si l'aldéhyde acétique n'est pas captée, l'hydrogène se fixe sur elle et donne de l'*alcool éthylique* ; si le milieu est alcalin, l'aldéhyde acétique s'oxyde aux dépens de l'eau, donnant comme produit oxydé de l'acide acétique et comme produit réduit de l'alcool et de la glycérine.

Schéma de la dégradation par le système fermentaire.

Les formules suivantes expriment ces différents processus :

1° Glucose $\rightarrow$ ester hexose-phosphorique $\rightarrow$ 2 méthylglyoxal ;

2° Méthylglyoxal hydraté $\rightarrow$ 2 hydrogène + acide pyruvique ;

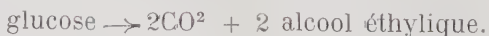
3° Acide pyruvique $\rightarrow$ CO^2 + aldéhyde acétique ;

4° Aldéhyde acétique + H^2 $\rightarrow$ alcool éthylique ;

5° Méthylglyoxal hydraté + H^2 $\rightarrow$ glycérine ;

6° 2 Aldéhyde acétique + H^2O $\rightarrow$ alcool éthylique + acide acétique.

On voit qu'en additionnant ces 4 premières formules on obtient la formule classique de LAVOISIER :



Tel est le schéma de la dégradation des glucides que les études récentes sur la fermentation alcoolique permettent d'établir. On peut se demander jusqu'à quel stade le parallélisme entre la fermentation alcoolique et la dégradation des glucides dans le muscle peut être poussé. Il semble que les voies de dégradation ne soient différentes qu'après le méthylglyoxal.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- E. AUHAGEN. — Ein weiteres Coenzym der alkoholischen Gärung. *Naturw.* 19, 916, 1931.
- E. AUHAGEN. — Cocarboxylase, ein neues Coenzym der alkoholischen Gärung. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 209, 149, 1932.
- H. K. BARRENSCHEEN u. W. FILZ. — Untersuchungen zur Frage der Cofermentwirkung Bioch. Ztschr. 240, 409, 1931.
- E. BOYLAND. — Phosphoric Esters In alcoholic Fermentation. I. *Bioch. Journ.* 23, 219, 1929.
- E. BOYLAND. — Phosphoric Esters In alcoholic Fermentation. *Bioch. Journ.* 24, 350, 1930.
- H. v. EULER, R. NILSON u. E. AUHAGEN. — Über die Funktion des Magnesiums beim enzymatischen Kohlenhydratabbau. *Zeitschr. physiol. Chem.* 199, 1, 1931.
- H. v. EULER, u. K. MYRBACK. — Cozymase und Adenylsäure. *Zeitschr. physiol. Chem.* 200, 189, 1931.
- H. v. EULER u. K. MYRBACK. — Cozymase. *Zeitschr. physiol. Chem.* 190, 93, 1930.
- A. HARDEN u. M. G. MARPARLAM. — Fermentation By Yeast Preparation. *Bioch. Journ.* 24, 343, 1930.
- K. LOHMANN. — Vergleichende Untersuchungen über des Koferment der Milchsäurebildung und der alkoholischen Gärung. *Bioch. Ztschr.* 241, 67, 1931.
- E. LUNDGAARD. — Die Monoiodessigsäurewirkung auf die enzymatische Kohlenhydratspaltung. *Biöch. Ztschr.* 220, 1, 1930.
- E. LUNDGAARD. — Über die Einwirkung der Monoiodessigsäure auf den Spaltungs- und Oxydationsstoffwechsel. *Bioch. Zeitschr.* 220, 8, 1930.
- O. MEYERHOF u. K. IWASAKI. — Über Beeinflussung der Gärungsgrösse und des Oxydationsquotienten der Hefe. *Bioch. Zeitschr.* 226, 16, 1930.
- K. MYRBACK u. H. v. EULER. — Über Eigenschaften hochgereinigter Cozymasepräparate *Zeitschr. physiol. Chem.* 198, 236, 1931.
- C. NEUBERG u. M. KOBEL. — Über den Verlauf der Brenztraubensäurebildung bei der Hefegärung. *Bioch. Zeitschr.* 219, 490, 1930.
- C. NEUBERG u. M. KOBEL. — Die Bildung von Brenztraubensäure als Durchgangsglied bei der alkoholischen Zuckerspaltung. *Bioch. Zeitschr.* 217, 493, 1929.
- C. NEUBERG u. M. KOBEL. — Die vierte und fünfte Vergärungsform des Zuckers. *Naturw.* 18, 427, 1930.
- C. NEUBERG. — Les processus de dégradation des sucres par fermentation. *Bull. Sté Chim. Biol.* 13, 1924, 1931.
- R. NILSSON, K. ZEIL u. H. v. EULER. — Zur Kenntnis der Monoiod- und Monobromessigsäurevergiftung beim Kohlenhydratabbau. *Zeitschr. Physiol. Chem.* 194, 53, 1930.

- R. NILSSON U. H. v. EULER. — Co-Zymase und Adenosintriphosphat. *Zeitschr physiol. Chem.* 204, 204, 1932.
- M. SCHOEN. — Le problème des fermentations. Masson et Cie. Paris, 1926.
- M. SCHOEN. — Les progrès récents réalisés dans l'étude des diastases. *Ann. Brass. Dist.* 1928.
- M. SCHOEN. — Le problème de spécificité dans les processus de fermentation. *Ann. Inst. Past.* 47, 690, 1931.
- STIG VEIBEL. Über die Vorgänge bei der Phosphorylierung von Zucker durch Hefe... *Bioch. Zeitschr.* 239, 350, 1931.
- IZUE YAMASAKI. — Über die Wirkung von Moniodessigsäurem Natrium auf die Teilfermente der Zymase und die Vergärung von Hexosediphosphat. *Bioch. Zeitschr.* 228, 122, 1930.
- F. ZUCKERKANDL U. L. MESSINER-KLEBERMASS. — Über die Einwirkung imingruppenbildender Substanzen auf den Zuckerabbau durch Hefe. *Bioch. Zeitschr.* 239, 172, 1931.

B. — DEGRADATION DES GLUCIDES DANS LE MUSCLE

Nous avons déjà dit les avantages que présentent les solutions de ferments pour l'étude des réactions intermédiaires. C'est par cette méthode qu'on a pu saisir les étapes de la dégradation anaérobie des glucides dans le muscle. Il sera toujours arbitraire d'identifier les résultats ainsi obtenus avec les réactions qui se passent normalement dans le tissu musculaire intact. En effet, on ignore si les composés de départ, qu'on rencontre ou qu'on introduit dans les solutions de ferment, ont la même structure chimique et le même état physique que ceux qui existent normalement dans les tissus ; on ne sait pas davantage si l'ensemble du système fermentaire a été extrait, et si les réactions déterminées dans les solutions de ferment se déroulent dans le même ordre dans le tissu musculaire intact ; dans une solution de ferment, en effet, toutes les diastases peuvent agir librement et simultanément, tandis que l'hétérogénéité à l'intérieur de la cellule peut leur imposer un ordre d'action différent.

Les données acquises par cette méthode ont été en général confirmées sur des jus de presse et sur des muscles isolés. C'est pour cela, et à cause de la simplicité relative de l'expérimentation, que nous exposerons d'abord les résultats obtenus sur les solutions de ferment ; nous parlerons ensuite des recherches effectuées sur le jus de presse, le tissu broyé et le muscle intact.

I. — DEGRADATION DES GLUCIDES PAR LE SYSTEME FERMENTAIRE DU MUSCLE

Cl. BERNARD avait déjà signalé que l'eau de lavage d'un muscle de lapin contient un ferment glycolytique (1).

MEYERHOF, en 1918, ayant remplacé le coferment de la fermentation alcoolique par un extrait bouilli de muscle, pense qu'on pourrait extraire du muscle un système fermentaire comparable à celui de la levure. En effet, en 1926, MEYERHOF extrait du muscle de grenouille et de lapin, par l'eau, ou par une solution de KCl, un système fermentaire qui fournit de l'acide lactique à partir des hydrates de carbone de l'extrait, et il remarque que la présence de l'oxygène n'est pas nécessaire pour cette transformation. L'extrait fermentaire perd son activité au bout de 24 heures, ou par un chauffage rapide à 100°. Le ferment est précipitable par l'acétone. Deux extraits successifs du même muscle ont la même activité glycolytique ; des extraits ultérieurs, de même que les premiers après dialyse, n'ont plus d'action glycolytique et ne la retrouvent que par adjonction d'un extrait bouilli d'un muscle frais. Le système fermentaire du muscle, tout comme celui de la levure, est donc composé d'une partie thermolabile, non dialysable, et d'une partie thermostable et dialysable.

LES CONSTITUANTS DU SYSTEME FERMENTAIRE

La partie thermolabile est précipitable par l'acétone, sa composition chimique est complètement inconnue.

Comme dans le cas du système fermentaire de la levure on a nommé *coferment* le complément indispensable à l'action glycolytique. Ce coferment renferme des phosphates, un sel de magnésium et de l'acide adényl-pyrophosphorique.

Phosphate. — Déjà MEYERHOF dans ses premières expériences constate que l'activité fermentaire est plus grande en présence de phosphates. Plus tard MEYER, en purifiant par dialyse l'extrait bouilli de muscle, constate que la présence de phosphates est indispensable pour l'action glycolytique.

(1) Nous employons le mot glycolyse dans le sens de LÉPINE : transformation fermentaire du glucose en acide lactique.

Sel de magnésium. — LOHMANN, en 1931, analysant les propriétés de l'extrait bouilli, constate que celui-ci n'agit plus comme coferment après séparation du magnésium. En ajoutant un sel de magnésium à un tel extrait on lui restitue son action.

LOHMANN, en 1928, trouve dans les solutions de ferment un composé phosphorique dont la constante d'hydrolyse, après un temps d'induction très court, est celle de l'acide pyrophosphorique. L'auteur isole ce composé peu de temps après. DAVENPORT et SACKS, en 1929, ne retrouvant qu'après un certain temps d'induction une coloration caractéristique de l'acide pyrophosphorique, en déduisent que ce corps doit être combiné à un radical organique. LOHMANN, en 1929, et FISKE et SUBBAROW, en 1929, isolent l'*acide adényl-pyrophosphorique*, et LOHMANN montre que ce corps est un constituant essentiel du coferment.

En abandonnant l'extrait fermentaire du muscle, LOHMANN constate une hydrolyse de l'acide adényl-pyrophosphorique avec libération d'une molécule d'ammoniaque, de deux molécules d'acide phosphorique et d'une molécule d'acide inosine-phosphorique; ces processus ne sont pas forcément synchrones. L'hydrolyse est de nature fermentaire (pH optimum entre 6,9 et 7,2) puisqu'elle est supprimée dans un extrait chauffé au bain-marie pendant une minute. Après hydrolyse fermentaire l'extrait de muscle, malgré la présence de phosphates et de magnésium, n'agit plus comme coferment.

Nous avons vu précédemment que MEYERHOF avait cru à une identité complète entre le coferment de la levure et le coferment du muscle : ces deux coferments contiennent en effet des phosphates et un sel de magnésium, mais le troisième constituant est dans le cas de la levure, l'acide adénylique, et dans le cas du muscle, l'acide adényl-pyrophosphorique. On pourrait imaginer que l'acide adényl-pyrophosphorique agit uniquement par l'acide adénylique qu'il contient; cependant les deux acides adényliques de la levure et du muscle ne semblent pas avoir la même constitution. EMBDEN a montré qu'ils diffèrent par leurs points de fusion, leurs pouvoirs rotatoires, leurs vitesses d'oxydation par les nitrites et leurs vitesses d'hydrolyse acide ou fermentaire. Une nouvelle preuve de la non-identité de ces deux acides adényliques est apportée par STEUDEL et WOHING, qui ont comparé les rendements en furfurole à partir

des acides inosine-phosphoriques, obtenus par désamination des deux acides adényliques : celui de la levure fournit 69 % de la quantité théorique de furfurool, alors que celui du muscle, dans les mêmes conditions, ne fournit que 11 %. Ces auteurs en concluent que la différence entre les deux acides adényliques serait due à la position de la liaison pentose-acide phosphorique.

Nous venons de voir quelle est la composition du coferment. Il faut ajouter qu'on trouve normalement dans les extraits musculaires un autre composé défini, l'*acide créatine-phosphorique*, dont le rôle dans la glycolyse n'a jamais été pris en considération par les auteurs. Ce composé, découvert et isolé par EGGLETON et EGGLETON en 1927, et en même temps par FISKE et SUBBAROW, s'hydrolyse très rapidement dans les extraits fermentaires ; cependant MEYERHOF et LOHMANN ont constaté qu'il peut se reformer dans les extraits musculaires contenant du glycogène ou de l'amidon, lorsque le pH est compris entre 8,5 et 10. Comme nous l'avons déjà fait remarquer dans une note, nous attribuons à ce composé un rôle prépondérant dans la dégradation des glucides ; nous y reviendrons plus loin en détail.

L'ACTION DU SYSTÈME FERMENTAIRE

a) Action hydrolysante.

Les extraits musculaires sont capables d'hydrolyser l'acide créatine-phosphorique et l'acide adényl-pyrophosphorique pré-existant ou surajouté, et cette action est de nature fermentaire.

LOHMANN a constaté que l'extrait musculaire, après chauffage de 15 minutes à 37°, hydrolyse le glycogène en glucose : en huit heures 95 % du glycogène sont transformés en glucose ; l'auteur trouve de plus 3 % de polysaccharides qu'il pense constitués par l'amylotriose de PRINGSHEIM, dont KARRER nie d'ailleurs l'individualité. D'autres polysaccharides que le glycogène peuvent de même être hydrolysés. Dans les conditions où l'hydrolyse est complète pour le glycogène, LOHMANN trouve une hydrolyse de 100 % pour le trihexosane, 55 % pour l'amylopectine, 47 % pour l'amylose, 30 % pour l'amidon.

Dans tous ces cas l'adjonction de phosphates diminue l'hydrolyse de 13 à 50 %. Malgré ces résultats si intéressants la question n'a été reprise par aucun auteur.

b) Action glycolytique.

L'action la plus importante de l'extrait musculaire est la transformation des glucides en acide lactique. Elle nécessite la totalité du système fermentaire.

Le glucide attaqué peut être le glycogène, l'amidon, le tri ou di-hexosane, le glucose, le fructose, le mannose et le maltose, au contraire, l'amylotriose, l'amylobiose, le saccharose, le galactose et le glucido-maltose ne sont pas transformés.

On a pu montrer que l'action glycolytique comporte au moins deux phases successives ; pendant la première il se forme des esters hexose-phosphoriques, pendant la seconde ces esters disparaissent et il apparaît de l'acide lactique et de l'acide phosphorique.

Formation des esters hexose-phosphoriques.

MEYERHOF a constaté que dès le début de la glycolyse la quantité de phosphates inorganiques de la solution fermentaire diminue (1). Les phosphates doivent donc entrer dans une combinaison organique dès le début de la glycolyse. Par analogie avec la fermentation alcoolique, on a pensé immédiatement que cette combinaison organique devait être des esters hexose-phosphoriques. On a pu, en effet, isoler dans les extraits musculaires, au cours de la glycolyse, l'ester hexose-di-phosphorique de HARDEN et YOUNG, un deuxième ester hexose-di-phosphorique, dit de LIPMANN et LOHMANN, et l'ester hexose-monophosphorique, dit ester d'EMBDEN.

Il serait très intéressant de connaître les variations corrélatives des phosphates, des glucides et des différents esters hexose-phosphoriques lors de cette première phase de l'attaque fermentaire. Malheureusement deux grosses difficultés se

(1) Il ne faut pas oublier qu'une grande partie de ces recherches a été effectuée avant la découverte de l'acide créatine-phosphorique. Ce corps s'hydrolyse très rapidement en produisant de l'acide phosphorique, on comprend que le dosage des phosphates puisse être entaché d'erreurs.

dressent : d'abord l'imperfection des méthodes analytiques, qui empêche de suivre avec certitude les concentrations des différents esters (1), et ensuite le fait que dans une solution de ferment, à moins de faire agir un artifice, l'hydrolyse des esters hexose-phosphoriques commence dès leur formation. Nous verrons d'ailleurs que l'argument le plus solide qui a été apporté de la réalité de la formation des esters dès le début de l'attaque fermentaire a été tiré d'expériences où on a pu bloquer la glycolyse à ce stade par l'action de certains poisons.

MEYERHOF, en 1926/27, constate que dans un extrait musculaire les phosphates disparaissent complètement au bout d'un certain temps, ce qui s'accompagne d'un changement brusque dans la vitesse de production de l'acide lactique. MEYERHOF interprète ces résultats en admettant que l'estérification des glucides fournit un ester qui se scinde en partie en acide lactique et qui se stabilise en partie sous forme d'ester hexose-di-phosphorique, cet ester s'hydrolysant ensuite en acide lactique et en acide phosphorique. MEYERHOF trouve un appui à la formation de l'ester instable dans le fait que certains extraits musculaires produisent de l'acide lactique à partir du glycogène avec une vitesse beaucoup plus grande qu'à partir de l'ester hexose-di-phosphorique.

LIPMANN et LOHMANN, en 1930, étudient la formation des esters hexose-phosphoriques dans les solutions de ferments musculaires en présence de glycogène ou d'amidon. Ils constatent pendant une première période (60 minutes) l'accumulation d'esters hexose-phosphoriques facilement hydrolysables (di-ester de HARDEN et YOUNG) et d'une quantité équivalente d'ester difficilement hydrolysable (mono-ester d'EMBDEN). Ces résultats, ainsi que d'autres des mêmes auteurs, confirment l'hypothèse de MEYERHOF.

(1) On sait qu'il n'existe pas de méthode de dosage spécifique des différents esters hexose-phosphoriques et que la méthode la plus couramment employée est celle qui a été proposée par LOHMANN. Elle est basée sur le fait qu'en milieu chlorhydrique normal et à 100° les différents esters s'hydrolysent avec des vitesses différentes ; par exemple en 3 heures, 87 % de l'ester de HARDEN et YOUNG sont hydrolysés, 10 % seulement de l'ester de LIPMANN et 25 % de l'ester d'EMBDEN. Malheureusement cette méthode assez satisfaisante en solution pure perd beaucoup de sa valeur quand on est en présence d'un mélange d'esters.

*Hydrolyse des esters hexose-phosphoriques
et formation d'acide lactique.*

L'hydrolyse des esters hexose-phosphoriques donne naissance à de l'acide phosphorique et à de l'acide lactique.

On a toutes raisons de penser que la glycolyse passe bien par le stade ester hexose-phosphorique, puisque si on ajoute ces esters à un extrait fermentaire de muscle on voit l'acide lactique se produire dans les mêmes conditions que lors de l'attaque du glycogène. Cependant il est intéressant de noter que seuls les esters hexose-phosphoriques naturels sont attaqués; les esters préparés de synthèse sont toujours inattaqués.

MEYERHOF, en 1926, ajoute l'ester de HARDEN et YOUNG à un extrait musculaire et constate la formation d'acide lactique et de quantités à peu près équimoléculaires d'acide phosphorique, tout comme lors de la glycolyse des polysaccharides.

LIPMANN et LOHMANN, en 1930, observent dans l'extrait musculaire la transformation progressive de l'ester de HARDEN et YOUNG en un ester hexose-di-phosphorique difficilement hydrolysable fournissant ultérieurement de l'acide lactique.

MEYERHOF et LOHMANN, en 1927, constatent, dans un extrait musculaire en présence d'esters hexose-mono-phosphoriques de NEUBERG ou de ROBISON, la diminution progressive des phosphates inorganiques et parallèlement une formation d'acide lactique. Au bout d'un certain temps la vitesse de production d'acide lactique diminue, en même temps il apparaît de l'acide phosphorique. Ces faits font penser que l'acide lactique provient de la scission d'un ester hexose-di-phosphorique.

Ces résultats ne sont pas acceptés par tous les auteurs. En effet, en 1928, STRIVEN utilise un extrait de muscle de chat et étudie les variations des phosphates inorganiques et de l'acide lactique. Dans certains cas la marche générale de la glycolyse est celle indiquée par MEYERHOF, mais l'auteur ne trouve jamais dans la première phase un rapport moléculaire constant entre la production d'acide lactique et la disparition des phosphates; dans la seconde phase (hydrolyse des di-esters formés) il ne constate pas davantage un parallélisme entre la formation

d'acide lactique et celle d'acide phosphorique. Dans d'autres cas STIVEN trouve des extraits où la glycolyse se fait sans variation notable des phosphates inorganiques .

Formation transitoire de méthylglyoxal.

Nous avons vu dans la fermentation alcoolique que le premier phénomène consiste, comme ici, en la formation d'esters hexose-phosphoriques ; que les esters hexose-phosphoriques se scindent ensuite en méthylglyoxal immédiatement transformé. On peut se demander si dans la glycolyse des polysaccharides par le système fermentaire du muscle, il n'y a pas aussi formation transitoire de méthylglyoxal à partir des esters. Cette question se pose d'autant plus qu'on sait depuis DAKIN et DUDLEY et NEUBERG que toutes les cellules animales et végétales contiennent un ferment qui transforme le méthylglyoxal en acide lactique. Voyons donc si dans quelques cas on a pu mettre en évidence la formation transitoire de méthylglyoxal au cours de la glycolyse.

TOENNISSEN et FICHER, en 1926, ont trouvé que la solution de ferment musculaire agissant sur les esters hexose-phosphoriques fournit à côté de l'acide lactique de petites quantités de méthylglyoxal. Ce résultat a été établi avec plus de netteté par VOGT en 1926, et par SYM en 1931.

Il est donc probable que le méthylglyoxal est un stade intermédiaire entre les esters hexose-phosphoriques et l'acide lactique .

Rôle des différents constituants du coferment. — Tous les résultats que nous venons d'exposer ont été obtenus en utilisant l'extrait musculaire complet. On a cherché à étudier d'autre part à quel moment les différents constituants du système fermentaire interviennent dans la dégradation des glucides en acide lactique.

MEYERHOF, en 1926, avait vu que la présence du coferment était indispensable pour la glycolyse des polysaccharides, des hexoses et des esters hexose-mono-phosphoriques. Les esters hexose-di-phosphoriques, soit formés intermédiairement, soit surajoutés, ne demandent que la présence de phosphates pour

être glycolysés. Il en concluait que la totalité du coferment sert surtout à la formation des esters phosphoriques. LOHMANN, en 1931, ne confirme pas complètement ces résultats. Il montre que l'acide adényl-pyrophosphorique, un sel de magnésium et des phosphates sont indispensables aussi bien pour la formation d'esters hexose-phosphoriques que pour la glycolyse des glucides, des esters hexose-mono et hexose-di-phosphoriques ; il faut d'autant moins de coferment pour la glycolyse que le glucide de départ est plus phosphorylé. LOHMANN, en 1931, montre que la quantité d'acide lactique produit dans une solution de ferments musculaires à partir du glycogène est fonction de la concentration en acide adényl-pyrophosphorique et en magnésium ; dans certaines limites on peut remplacer l'acide adényl-pyrophosphorique par un sel de magnésium, et inversement, sans faire varier la production d'acide lactique. L'ester hexose-di-phosphorique, dans un extrait ne contenant pas d'acide adényl-pyrophosphorique mais un sel de magnésium et des phosphates, fournit de l'acide phosphorique et pas d'acide lactique.

Ces résultats sont confirmés par VOGT, SYM et par BARRENSCHEEN, qui montrent que dans ces conditions il y a formation de méthylglyoxal et d'esters hexose-mono-phosphoriques.

Il semble donc que pour la formation des esters hexose-phosphoriques à partir des glucides les trois constituants du coferment, c'est-à-dire phosphates, sel de magnésium et acide adényl-pyrophosphorique, sont indispensables. Pour la transformation des esters hexoses-phosphoriques en méthylglyoxal il ne semble pas que l'acide adényl-pyrophosphorique doive intervenir, pour la formation d'acide lactique, de nouveau les trois constituants du coferment sont indispensables. Il faut ajouter que dans des travaux récents, BARRENSCHEEN et LOHMANN attribuent au glutathion réduit un rôle indispensable dans la transformation du méthylglyoxal en acide lactique.

ARRÊT DE LA GLYCOLYSE PAR CERTAINS AGENTS

Nous avons déjà signalé que l'argument le plus fort pour appuyer la formation des esters hexose-phosphoriques comme premier phénomène de la glycolyse a été tiré des expériences où la glycolyse a été bloquée par certains poisons. On verra en

effet ci-dessous que, sous l'influence des fluorures et des oxalates, la formation d'acide lactique dans les solutions de ferments musculaires peut être complètement supprimée et que, néanmoins, les glucides sont transformés en esters hexose-di-phosphoriques qui s'accumulent. L'adjonction d'acides mono-halogènes-acétiques semble inhiber aussi bien la formation des esters hexose-phosphoriques que de l'acide lactique.

a) Fluorures.

L'action hydrolysante des extraits musculaires sur les polysaccharides n'est entravée que par de très fortes concentrations en fluorures (LOHMANN 1926). L'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique est de même ralentie dans un extrait fluoré.

Dans des extraits contenant du fluorure, les polysaccharides, les hexoses et les esters hexose-mono-phosphoriques ne fournissent pas d'acide lactique ; ils sont estérifiés jusqu'à épuisement total du phosphate inorganique du milieu en donnant surtout le di-ester de LIPMANN et LOHMANN. On n'empêche la formation d'acide lactique à partir de l'ester de HARDEN et YOUNG que par une concentration en fluorure dix fois plus forte que celle nécessaire pour les autres composés ; dans ces conditions l'ester de HARDEN et YOUNG est transformé en ester de LIPMANN et LOHMANN (LOHMANN, LIPMANN et LOHMANN).

LOHMANN, en 1931, a montré que cette estérification dans les extraits fluorés nécessite la présence de l'acide adényl-pyrophosphorique, d'un sel de magnésium et de phosphates.

Les oxalates ont qualitativement la même action que les fluorures.

b) Acides mono-halogène-acétiques.

L'acide mono-iode-acétique inhibe dans les extraits musculaires la formation de l'acide lactique à partir du glycogène ; à partir de l'ester de HARDEN et YOUNG la formation d'acide lactique n'est diminuée que de 50 %.

L'accumulation d'esters hexose-phosphoriques sous l'influence de l'acide mono-iode-acétique est beaucoup plus faible que dans les extraits non intoxiqués. LOHMANN pense donc que l'acide mono-iode-acétique agit sur le ferment proprement dit : l'effet de l'intoxication ne se faisant pleinement sentir qu'au bout de 60 minutes, et l'adjonction d'acide adényl-pyrophosphorique à ce moment ne rétablissant pas l'activité.

RÉSUMÉ

On peut extraire du tissu musculaire un système fermentaire qui transforme sans l'intervention d'oxygène presque tous les polysaccharides et les hexoses en acide lactique. Ce système fermentaire comprend, comme le système fermentaire extrait de la levure, un ferment thermolabile, non dialysable et un ensemble de substances thermostables et dialysables, indispensable pour assurer l'action du ferment. Ce coferment est constitué par des phosphates, un sel de magnésium et de l'acide adényl-pyrophosphorique. Ce dernier constituant du coferment n'est pas très stable dans l'extrait fermentaire, il est en effet transformé en acide phosphorique, acide inosinique et ammoniacque.

Si le système fermentaire complet est mis en présence de glycogène on voit de suite la teneur en phosphate inorganique diminuer, et on constate la formation d'esters hexose-phosphoriques : esters hexose-di-phosphorique de HARDEN et YOUNG, ester di-phosphorique de LIPMANN et LOHMANN, ester mono-phosphorique d'EMBDEN. Ce point a été solidement établi sur des extraits fermentaires contenant des fluorures. On ne peut à l'heure actuelle indiquer avec certitude quel est le premier ester formé ; il semble que ce soit l'ester hexose-monophosphorique.

Au fur et à mesure de leur formation les esters hexose-phosphoriques se décomposent en fournissant de l'acide lactique et de l'acide phosphorique. Ici encore on ne peut dire avec certitude lequel des trois esters phosphoriques fournit l'acide lactique ; il semble que ce soit l'ester hexose-di-phosphorique de HARDEN et YOUNG mais, vu la facilité de transformation dans les extraits musculaires des trois esters l'un dans l'autre, on ne peut être affirmatif.

Il est vraisemblable que la décomposition des esters hexose-phosphoriques ne fournit pas directement l'acide lactique, mais qu'il y a formation transitoire de méthylglyoxal.

Les différents constituants du coferment sont indispensables pour réaliser l'esterification des glucides et la formation

d'acide lactique. Il semble que l'acide adényl-pyrophosphorique ne soit pas utile pour la formation du méthylglyoxal à partir de l'ester hexose-di-phosphorique de HARDEN et YOUNG.

La vitesse de transformation des glucides en acide lactique dépend dans une certaine mesure de la concentration des constituants du coferment.

Si la solution de ferment a été portée 15 minutes à 37°, on ne constate plus de formation d'acide lactique, et les polysaccharides sont hydrolysés en hexoses ; la vitesse de cette hydrolyse est diminuée par les phosphates.

L'étude de la dégradation des glucides par le système fermentaire du muscle conduit donc au schéma suivant : formation à partir des polysaccharides et des phosphates d'esters hexose-phosphoriques, dégradation de ces esters en méthylglyoxal et en acide phosphorique, transformation du méthylglyoxal en acide lactique.

Nous allons voir maintenant si les résultats ainsi acquis sont applicables au cas où la dégradation des glucides est réalisée par un jus de presse musculaire, par un muscle découpé ou par un muscle intact et isolé.

II. — DEGRADATION DES GLUCIDES PAR LE JUS DE PRESSE MUSCULAIRE OU PAR LE MUSCLE DECOUPE, OU PAR LE MUSCLE INTACT ET ISOLE

Nous passerons successivement en revue les phénomènes d'hydrolyse et de glycolyse qui se réalisent par ces différents matériels, et nous verrons qu'on trouve les mêmes résultats que ceux mis en évidence dans les pages précédentes.

PHÉNOMÈNES D'HYDROLYSE.

1° *Action sur les polysaccharides.* — Cl. BERNARD a déjà noté dans le muscle de fœtus la production de glucose par action fermentaire. EULER et MYRBACK, en 1925, constatent la production de glucose à partir de glycogène dans le muscle découpé de lapin plongé dans une solution de phosphates de pH 6,5, cette hydrolyse est augmentée lorsqu'on diminue le pH. Ces résultats sont confirmés par LOHMANN qui signale qu'au pH 6,5 la formation fermentaire d'acide lactique est négligeable.

2° *Action sur les composés phosphoriques.* — LOHMANN, en 1928, montre que l'acide pyrophosphorique préexistant ou surajouté à un muscle découpé est hydraté en acide orthophosphorique. FERDMANN, en 1930, constate une forte hydrolyse de l'acide adényl-pyrophosphorique dans le muscle découpé. Au contraire l'acide pyrophosphorique n'est pas hydraté en acide orthophosphorique dans le muscle isolé et maintenu intact à la température ordinaire même pendant 20 heures.

LEHNARTZ constate dans le jus de presse une hydrolyse progressive de l'acide créatine-phosphorique, et MEYERHOF et LOHMANN observent ce même fait dans un muscle isolé du corps et conservé intact.

On a saisi dans le jus de presse la synthèse et la formation d'acide adényl-pyrophosphorique à partir d'acide adénylique ou d'acide inosine-phosphorique (LEHNARTZ, LOHMANN). De même l'acide créatine-phosphorique peut se former dans un jus de presse et dans un muscle isolé intact (LEHNARTZ, MEYERHOF, LOHMANN).

PHÉNOMÈNES DE GLYCOLYSE.

Les esters hexoses-phosphoriques et leur formation. — EMBDEN, GRIESBACH et SCHMITZ (1912-14) constatent dans un jus de presse de muscle une formation d'acide lactique et d'acide phosphorique en quantités à peu près équimoléculaires. Les auteurs pensent que ces deux corps proviennent de la scission d'un composé qu'ils nomment le lactacidogène. Pour élucider la nature de ce corps, ils ajoutent au jus de presse différents composés phosphoriques : phytine, acide nucléique, etc. ; seul l'ester hexose-di-phosphorique de HARDEN et YOUNG fournit de nouvelles quantités d'acide lactique et d'acide phosphorique, mais non en proportion équimoléculaire. Ils en concluent que le lactacidogène doit ressembler à l'ester de HARDEN et YOUNG. En 1916, EMBDEN et LAQUER isolent l'osazone d'un ester hexose-di-phosphorique, en 1921, les mêmes auteurs en préparent la phényl-hydrazone et constatent par le point de fusion, le pouvoir rotatoire et l'analyse élémentaire, son identité avec le phényl-hydrazone de l'ester de HARDEN et YOUNG. JOST et LEH-

NARTZ, en 1930, confirment l'existence de cet ester hexose-di-phosphorique dans un jus de presse de muscle.

En 1927, EMBDEN isole du muscle frais sous forme de sel de brucine l'ester hexose-mono-phosphorique connu depuis sous le nom d'ester d'EMBDEN.

FERDMANN, en 1930, abandonne du muscle découpé pendant 30 minutes à la température ordinaire et constate une forte diminution des phosphates et l'apparition de l'ester hexose-di-phosphorique de LIPMANN et LOHMANN.

On voit donc qu'on a pu prouver, aussi bien dans le jus de presse musculaire que dans le muscle intact et isolé, l'existence des trois esters hexose-phosphoriques qui se forment au cours de la glycolyse des glucides dans les extraits fermentaires. Bien qu'on ne possède ici aucun renseignement sur le mécanisme de leur production on peut penser qu'ils jouent le même rôle que lors de l'attaque fermentaire.

Hydrolyse des esters et formation de l'acide lactique.

BERZELIUS, en 1807, découvre dans le jus musculaire la présence de l'acide lactique. LIEBIG, en 1846, parvient à l'isoler sous forme de sel de zinc. Cl. BERNARD constatant la production de l'acide lactique dans un muscle isolé admit que cet acide provenait de la scission de la molécule de sucre par une action fermentaire.

Nous avons déjà dit qu'EMBDEN, GRIESBACH et SCHMITZ ont montré que dans un jus de presse musculaire il se forme de l'acide lactique et de l'acide phosphorique et que ces deux composés proviennent très vraisemblablement de la scission d'un ester hexose-phosphorique très voisin de l'ester de HARDEN et YOUNG.

Du grand nombre de travaux qui ont été faits sur l'autolyse du muscle intact et découpé nous voulons retenir simplement les suivants. Dans un muscle découpé on constate la formation d'acide lactique et la disparition du glycogène à condition toutefois que le milieu contienne des phosphates (FURTH). La quantité d'acide lactique produite est beaucoup plus faible en présence d'oxygène qu'en son absence et dépend très étroitement de la valeur du pH (MEYERHOF, LOHMANN). Un muscle découpé en présence de phosphates et en absence d'oxygène

transforme en acide lactique non seulement le glycogène et les hexoses mais encore les esters hexose-phosphoriques.

Il est vraisemblable qu'ici aussi le méthylglyoxal est un produit intermédiaire entre les hexoses et l'acide lactique puisque TOENNISSEN et FISCHER ont montré la formation de petites quantités de méthylglyoxal dans un muscle découpé mis en présence d'esters hexose-phosphoriques.

Dans le muscle intact on sait simplement qu'en absence d'oxygène le glycogène diminue et qu'il s'accumule de l'acide lactique jusqu'à une concentration limite correspondant à une valeur bien définie du pH (FLETCHER et HOPKINS).

On trouve donc que le jus de presse, le muscle découpé et le muscle intact transforment le glycogène en acide lactique, tout comme les solutions de ferment musculaire ; en effet, pour cette transformation les phosphates sont ici aussi indispensables, on a pu caractériser les mêmes esters hexose-phosphoriques que lors de l'action du système fermentaire, et de même l'apparition de l'acide lactique est accompagnée de formation d'acide phosphorique, enfin dans certains cas on a pu aussi caractériser le méthylglyoxal.

Tous ces résultats sont infiniment moins cohérents que ceux obtenus sur les solutions de ferments musculaires et ne sont interprétables que grâce aux données acquises par l'étude de la glycolyse par le système fermentaire isolé.

Nous allons examiner maintenant les résultats qu'ont fourni l'action des fluorures et des acides mono-halogène-acétiques sur la dégradation des glucides dans le jus de presse et le muscle découpé.

ARRÊT DE LA GLYCOLYSE PAR CERTAINS AGENTS.

a) Fluorure.

EMBDEN, ABRAHAM et LANGE, en 1924, voient dans le jus de presse, pour des concentrations croissantes en fluorure (jusqu'à la normalité), une diminution progressive de la formation d'acide lactique avec une disparition parallèle des phosphates. Ces résultats sont confirmés sur le muscle découpé et le jus de presse par EMBDEN et HAYMANN, en 1925 : la diminution des phosphates en présence de glycogène est due à la formation

de l'ester de HARDEN et YOUNG. Cette estérification ne se fait pas à partir du glucose. Tous ces faits sont confirmés par BEATTY et MILROY, EULER, LOHMANN.

LOHMANN, en 1930, montre qu'il y a en plus formation de l'ester de LIPMANN et LOHMANN; l'estérification se poursuit jusqu'à utilisation de 73 à 90 % des phosphates.

L'arrêt de la glycolyse par le fluorure est donc tout à fait analogue dans le jus de presse et dans le muscle découpé à celui constaté dans les solutions de ferment. Il n'y a plus de formation d'acide lactique, le glycogène et les phosphates diminuent et il se forme de grandes quantités d'esters hexose-di-phosphoriques de HARDEN et YOUNG et de LIPMANN et LOHMANN.

b) Acide mono-halogène-acétique.

Par un acide mono-halogène-acétique on peut supprimer la formation d'acide lactique et on constate, comme dans le cas des fluorures, une formation d'esters hexose-phosphoriques (BARRENSCHEEN, BRAUN et DREGUSS, 1931). LOHMANN confirme ces résultats et ajoute que l'accumulation d'esters hexose-phosphoriques est moins importante en présence d'acide mono-halogène-acétique qu'en présence de fluorure; de même la transformation de l'ester de HARDEN et YOUNG en ester de LIPMANN et LOHMANN est moins rapide.

RÉSUMÉ

Dans un jus de presse musculaire, dans un muscle découpé ou dans un muscle isolé et intact on a constaté la transformation du glycogène en acide lactique. De même que dans les solutions de ferments on a reconnu que la présence des phosphates était indispensable pour assurer cette action, de même que dans les solutions de ferments l'acide adényl-pyrophosphorique est hydrolysé en acide inosinique, ammoniacque et acide phosphorique.

On a constaté au cours de la glycolyse la diminution des phosphates inorganiques et la présence des mêmes esters hexose-phosphoriques que dans les solutions de ferments musculaires : ester hexose-mono-phosphorique d'EMBDEN, ester di-phosphorique de HARDEN et YOUNG, ester di-phosphorique de LIPMANN et LOHMANN. Ici aussi c'est grâce à l'action d'agents

tels que fluorures et acides mono-halogène-acétique qu'on a pu établir que la dégradation des glucides commence vraisemblablement par la formation d'esters hexose-phosphoriques.

Il est vraisemblable ici aussi que l'acide lactique provient de la transposition du méthylglyoxal produit par la décomposition des esters hexose-phosphoriques.

Ici un nouveau facteur intervient quant à l'acide lactique en ce sens qu'en présence d'oxygène son accumulation est beaucoup plus faible.

On constate toujours en même temps que la glycolyse l'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique.

Dans l'ensemble on voit donc que les faits principaux établis sur les solutions de ferment musculaire se retrouvent sur les jus de presse musculaires, les muscles découpés et les muscles intacts. Il ne faut pas oublier cependant qu'avec les seuls résultats fournis par ces dernières études il serait impossible d'établir le schéma de la dégradation des glucides dans le tissu musculaire. On peut raisonnablement adopter celui établi sur les solutions de ferment musculaire puisqu'aucun fait n'est en opposition avec lui.

★★

On peut se demander si un tel schéma est applicable à tous les tissus musculaires et à d'autres tissus. Il semble qu'il ne se vérifie que dans le cas du muscle strié, des globules rouges et du foie. En effet, c'est dans ces seuls tissus qu'on a pu montrer la présence et la formation des esters hexose-phosphoriques (OPPENHEIMER, BARRENSCHEEN, PANY et BERGER). Dans les muscles lisses au contraire ces esters ne se forment pas et on ne constate pas non plus la production d'acide lactique à partir du glycogène. Cependant, si on ajoute à de tels muscles un extrait bouilli de muscles striés (coferment), on provoque la formation d'esters hexose-phosphoriques (TANKO, 1931). BUNN et FEHRENBACH, en 1930, ont montré que dans les tissus qui dégradent facilement le glucose et peu ou pas le glycogène comme la substance grise, les tumeurs, la rate, la rétine, les phosphates ne jouent aucun rôle dans l'attaque du glucose et les esters hexose-phosphoriques ne sont pas transformés en acide lactique.

DEUXIEME CHAPITRE

Dégradation aérobie des glucides.

Tous les phénomènes envisagés jusqu'ici se déroulent sans aucune intervention d'oxygène. Bien plus, l'accumulation de l'acide lactique dans un muscle isolé ou dans un jus de presse est plus faible en présence d'oxygène qu'en son absence. Il faudrait donc maintenant chercher ce que deviennent les différents produits formés et particulièrement l'acide lactique lorsque les phénomènes d'oxydation entrent en jeu ; on peut alors avoir affaire à deux processus : oxydation complète ou resynthèse.

PHENOMENES D'OXYDATION

On sait depuis longtemps que l'acide lactique accumulé dans un muscle disparaît en partie lorsque le muscle est mis en présence d'oxygène (FLETCHER et HOPKINS, PARNAS, THUNBERG).

MEYERHOF (1921) montre que l'intensité des échanges respiratoires du muscle intact augmente proportionnellement à sa concentration en acide lactique. Cette conclusion a été appuyée par les expériences de MEYERHOF, LOHMANN et MEIER, en 1925, qui constatent que l'intensité des échanges d'un muscle augmente de 50 à 180 % lorsqu'on lui ajoute de l'acide lactique ou de l'acide pyruvique. Il faut souligner tout de suite ici que cette augmentation des échanges ne se constate pas si on ajoute les corps cités ci-dessus à des suspensions de tissu musculaire broyé.

Lorsqu'on examine la respiration d'un muscle isolé on constate au bout d'un certain temps une diminution des échanges due à l'épuisement des réserves du muscle. Les échanges reprennent leur valeur primitive si l'on ajoute au muscle aussi bien du glucose que de l'acide lactique, ce qui apporte une nouvelle preuve au parallélisme entre l'intensité des échanges respiratoires et la teneur en acide lactique du muscle.

On peut, dès lors, se demander ce que devient la respiration d'un muscle si par un artifice quelconque on supprime dans celui-ci la formation d'acide lactique. C'est une expérience de ce genre qu'avaient réalisé BATELLI et STERN. Ces auteurs ont, en effet, montré que par un simple lavage à l'eau on suspend la respiration d'un muscle ; nous savons maintenant que par

ce lavage on élimine le coferment du muscle et qu'on empêche par conséquent la formation d'acide lactique. D'ailleurs en rajoutant au muscle l'extrait aqueux ou de la paraphénylènediamine la respiration peut être rétablie en partie, il en est de même si on ajoute au muscle lavé certains acides et plus particulièrement de l'acide lactique.

Nous avons vu plus haut qu'on pouvait aussi supprimer dans un muscle la formation d'acide lactique en lui ajoutant du fluorure. LIPMANN, en 1928, montre que dans ces conditions l'intensité respiratoire tombe à 50 % de sa valeur initiale. Cette intensité revient à la normale lorsque l'on ajoute de très faibles quantités d'acide lactique.

On voit donc que la conclusion de MEYERHOF est appuyée par tous les faits : l'intensité respiratoire d'un muscle est commandée en quelque sorte par sa teneur en acide lactique. En présence d'oxygène on voit celui-ci disparaître, en même temps que l'oxygène consommé et l'acide carbonique produit augmentent ; mais comme ce phénomène d'oxydation n'a été étudié que par la valeur des échanges respiratoires on ne sait pas s'il existe des composés intermédiaires entre l'acide lactique et l'acide carbonique.

PHÉNOMÈNES DE RESYNTHÈSE

A côté de ce phénomène d'oxydation de l'acide lactique les auteurs, à la suite de FLETCHER et HOPKINS, ont considéré qu'une partie de l'acide lactique formé dans le muscle pouvait être au moins partiellement, resynthétisé en glucides. MEYERHOF a cru pouvoir démontrer la réalité de ce phénomène : il montre d'abord que la quantité d'oxygène consommé par un muscle normal correspond à la quantité d'hydrates de carbone disparus (1) ; il détermine dans le muscle homologue la quantité d'acide lactique accumulé pendant le même temps en absence d'oxygène, cette quantité d'acide lactique est trois fois plus forte que celle calculée à partir de l'oxygène consommé par le muscle témoin ; ceci constituerait déjà une première preuve

(1) TAKANE, en 1926, montre cependant que dans le diaphragme de rats jeûneurs la disparition des hydrates de carbone correspond seulement à 50 % de l'oxygène consommé ; il y a donc combustion soit de protides soit de graisses.

de la resynthèse partielle de l'acide lactique. De plus, la quantité d'oxygène consommé par le muscle, après l'accumulation d'acide lactique en anaérobiose, ne correspond qu'à la combustion du tiers ou du quart de l'acide lactique disparu. L'auteur conclut formellement à une resynthèse de l'acide lactique en hydrate de carbone. Malheureusement la nécessité de nombreux témoins, la longue durée des expériences et les faibles variations mesurées rendent ces résultats peu convaincants. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce sujet à propos de la contraction musculaire. MEYERHOF, LOHMANN et MEIER (1925) ont de même cherché à mettre en évidence la resynthèse des hydrates de carbone dans des muscles perfusés avec du liquide de RINGER contenant du lactate de sodium. Leur démonstration est tout autant sujette à critique.

Nous avons vu que les acides créatine-phosphorique et adényl-pyrophosphorique s'hydrolysent dans le muscle intact. En absence d'oxygène on constate que ces composés peuvent se reformer en partie, leur resynthèse complète n'est possible qu'en présence d'oxygène, les phénomènes d'oxydation apportant l'énergie suffisante pour leur resynthèse complète.

RÉSUMÉ

Nous avons vu que l'acide lactique s'accumule dans un muscle isolé ou découpé ou dans un jus de presse musculaire en absence d'oxygène et qu'en sa présence l'accumulation de cet acide est beaucoup plus faible. Les seuls renseignements que l'on possède sur l'oxydation de l'acide lactique dans le tissu musculaire sont fournis par l'étude des échanges respiratoires du muscle isolé.

On a montré que l'intensité respiratoire d'un muscle intact est proportionnelle à sa concentration en acide lactique et que tous les agents qui diminuent la formation d'acide lactique diminuent aussi l'intensité respiratoire. On ne sait rien de précis sur la marche de l'oxydation de l'acide lactique.

A la suite de FLETCHER et HOPKINS les auteurs ont recherché si une certaine quantité de l'acide lactique produit en absence d'oxygène n'était pas resynthétisée en glycogène en présence d'oxygène. Les démonstrations qui ont été données de la réalité de ce phénomène n'emportent pas complètement la conviction.

CONCLUSIONS GENERALES

La dégradation complète des glucides semble se faire en deux phases distinctes, l'une ne nécessitant pas la présence d'oxygène et menant à la formation d'acide lactique, l'autre nécessitant la présence d'oxygène et pendant laquelle l'acide lactique s'oxyde en acide carbonique.

La suite des réactions de la phase anaérobie se dégage surtout des études qui ont été faites avec les solutions de ferment extraites du tissu musculaire. Nous avons vu que les résultats qu'on a trouvés sur le jus de presse musculaire, sur le muscle découpé ou sur le muscle intact sont en accord avec le schéma de la dégradation des glucides que le premier type d'étude a permis d'établir. On peut se représenter la dégradation anaérobie des glucides de la façon suivante :

La phase anaérobie s'effectue sous l'influence d'un ferment qu'on peut facilement extraire de la cellule musculaire et qui attaque surtout le glycogène et l'amidon et plus faiblement le glucose, le fructose, le mannose et les esters hexose-phosphoriques. On a pu montrer que l'action du ferment glycolytique n'est possible qu'en présence d'un ensemble de substances constituant le coferment et comprenant des orthophosphates, du magnésium et de l'acide adényl-pyrophosphorique.

Au début de l'attaque des glucides, on constate une absorption de phosphates et une formation transitoire d'esters hexose-phosphoriques, le premier ester formé semble être le mono-ester d'EMBDEN, mais on constate aussi la présence du di-ester de HARDEN et YOUNG et des di-esters de LIPMANN et LOHMANN. Grâce à certains corps, tels que fluorure et acide mono-halogène-acétique, on peut arrêter la dégradation des glucides à ce premier stade et constater alors une accumulation plus ou moins importante d'esters hexose-phosphoriques.

Dans le stade suivant, les esters hexose-phosphoriques donnent très vraisemblablement naissance à du méthylglyoxal, mais celui-ci n'a pu être mis en évidence que dans quelques cas particuliers ; en général on ne saisit pas ce composé transitoire mais seulement son produit de transformation, l'acide

lactique. On constate d'ailleurs en même temps que l'apparition de l'acide lactique, l'apparition de l'acide phosphorique libéré des esters.

En même temps que cette action glycolytique, on constate l'hydrolyse du glycogène en glucose, de l'acide créatine-phosphorique en créatine et en acide phosphorique et l'hydrolyse de l'acide adényl-pyrophosphorique en acide inosinique, ammoniacque et acide phosphorique. Dans certaines conditions l'acide créatine-phosphorique et l'acide adényl-pyrophosphorique se reforment partiellement à partir de leurs produits d'hydrolyse, et, d'après les auteurs, ces resynthèses sont énergétiquement possibles grâce à la transformation du glycogène en acide lactique.

La phase de dégradation aérobie, où l'acide lactique s'oxyde en acide carbonique, n'a été étudiée que par les échanges respiratoires. On ne sait donc pas s'il se forme des produits intermédiaires entre l'acide lactique et l'acide carbonique. On sait simplement que l'intensité des échanges respiratoires d'un muscle semble commandée par la concentration du muscle en acide lactique ; tous les agents qui suppriment dans le muscle la formation d'acide lactique diminuent considérablement ou suspendent même les échanges respiratoires.

Au cours de cette phase d'oxydation il est possible qu'une certaine quantité d'acide lactique soit resynthétisée en glycogène, mais les preuves apportées jusqu'ici par les auteurs ne sont pas absolument convaincantes. L'acide créatine-phosphorique et l'acide adényl-pyrophosphorique se reforment complètement dans le muscle au cours de cette phase ; l'énergie de cette resynthèse étant apportée par les phénomènes d'oxydation.

Le schéma de la dégradation des glucides peut se résumer brièvement :

Phase formation d'esters hexose-phosphoriques à partir
anaérobie : des glucides et des phosphates,

hydrolyse des esters en acide phosphorique et
méthylglyoxal,

transposition du méthylglyoxal en acide lac-
tique ;

en même temps on constate l'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique et de l'acide adényl-pyrophosphorique et dans certains cas leur reformation partielle :

Phase oxydation de l'acide lactique en acide carbo-
aérobie : nique, resynthèse d'une partie de l'acide lactique en glycogène, resynthèse complète des acides créatine-phosphorique et adényl-pyrophosphorique.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- H. K. BARRENSCHEEN, J. PANY u. R. BERGER. — Untersuchungen über Glykogenolyse. Biochem. Zeitschr. 229, 196, 1930.
- H. K. BARRENSCHEEN, K. BRAUN u. M. DREGUSS. — Glykolysehemmung und Methylglyoxalanhäufung. Biochem. Zeitschr. 232, 165, 1930.
- H. K. BARRENSCHEEN, K. BRAUN u. M. DREGUSS. — Glykolysehemmung und Methylglyoxalschwund. Biochem. Zeitschr. 240, 381, 1931.
- H. K. BARRENSCHEEN, u. W. FILZ. — Untersuchungen zur Frage der Cofermentwirkung. Biochem. Zeitschr. 240, 409, 1931.
- G. M. BASTEDO a. L. IRVING. — The inorganic phosphorus of frog muscle in relation to lactacidogen and phosphocreatine. Amer. Jl. Physiol. 86, 505, 1928.
- F. BEATTIE a. T. H. MILROY. — The role of the phosphate in carbohydrate metabolism in skeletal muscle. Journ. of Physiol. 60, 378, 1925.
- A. BORNSTEIN u. K. KEITEL. — Über den Ammoniakstoffwechsel der normalen und der mit Blau-säure vergifteten Extremität. Biochem. Zeitschr. 179, 117, 1926.
- A. BORNSTEIN u. H. MAYER. — Über die Acetaldehydbildung in der Leber. I. Biochem. Zeitschr. 225, 318, 1930.
- A. BORNSTEIN u. R. PANTHE. — Über die Acetaldehydbildung in der Leber II. Biochem. Zeitschr. 225, 321, 1930.
- TH. BRUGSCH u. H. HORSTERS. — Etudes sur le métabolisme intermédiaire des glucides. 17. Biochem. Zeitschr. 175, 115, 1926.
- TH. BRUGSCH u. M. CAHEN u. H. HORSTERS. — Etudes sur le métabolisme intermédiaire des glucides. 18. Biochem. Zeitschr. 175, 120, 1926.
- H. DAVENPORT a. J. SACKS. — Muscle phosphorus, II. The acide hydrolysis of lactacidogen. Journ. Biol. Chem. 81, 469, 1929.
- H. J. DEUTICKE. — Über die Einwirkung von Adenosinmonophosphorsäuren und Adenosintriphosphorsäuren auf Dehydrierungsvorgänge durch pflanzliche und tierische Fermente. Zeitschr. physiol. Chem. 192, 193, 1930.
- PH. a. G. P. EGGLETON. — The physiological significance of phosphagen. Journ. of Physiol. 58, 155, 1927.
- PH. a. G. P. EGGLETON. — The inorganic phosphor and a labile form of organic phosphate in the gastrocnemius of the frog. Bioch. Journ. 21, 190, 1927.

- PH. a. G. P. EGGLETON. — Further observations on phosphagen. Journ. of Physiol. 65, 15, 1928.
- *G. P. a. PH. EGGLETON. — A method for estimating phosphagen and some other phosphorus compounds in muscle tissue. Journ. of Physiol. 68, 193, 1929.
- *G. EMBDEN, W. GRIESBACH u. E. SCHMITZ. — Über Milchsäurebildung und Phosphorsäurebildung im Muskelpressaft. Zeitschr. f. physiol. Chem. 93, 1, 1914.
- *G. EMBDEN u. F. LAQUER. — Über die Chemie des Lactacidogens. I. Zeitschr. f. physiol. Chem. 93, 94, 1914.
- *G. EMBDEN u. F. LAQUER. — Über die Chemie des Lactacidogens. III. Zeitschr. f. physiol. Chem. 113, 1, 1921.
- *G. EMBDEN. — Chemismus der Muskelkontraktion und Chemie der Muskulatur Hdbch. d. norm. u. path. Physiol. 8, 369, 1925.
- *G. EMBDEN u. M. ZIMMERMANN. — Über die Chemie des Lactacidogens. V. Zeitschr. f. physiol. Chem. 167, 114, 1927.
- *G. EMBDEN u. M. ZIMMERMANN. — Über die Bedeutung der Adenylsäure für die Muskelfunktion. I. Zeitschr. f. physiol. Chem. 167, 137, 1927.
- *G. EMBDEN, H. JOST u. M. LEHNARTZ. — Über die Entstehung von Hexosediphosphorsäure bei der Herstellung von Muskelpressaft. Zeitschr. f. physiol. Chem. 189, 261, 1930.
- L. FERDMANN. — Über den Mechanismus der Umwandlungen von Phosphorverbindungen bei der Autolyse des Muskels. Zeitschr. f. physiol. Chem. 187, 160, 1930.
- C. H. FISKE a. Y. SUBBAROW. — Phosphocreatine Journ. biol. chem. 81, 628, 1929.
- O. FURTH. — Chemie des Muskelgewebes Hdbch. d. Biochem. II. Aufl. vol. IV.
- O. FURTH u. J. MARIAN. — Recherches sur les relations entre le métabolisme des hydrates de carbone et de l'acide phosphorique. I. Biochem. Zeitschr. 167, 123, 1926.
- P. KARRER. — Polymere Kohlenhydrate. Leipzig. 1925.
- B. KISCH. — Beeinflussung der Gewebsatmung durch Aminosäuren. Biochem. Zeitschr. 238, 351, 1931.
- E. LEHNARTZ. — Über die Verknüpfung des Aufbaus und Abbaus der Tätigkeitssubstanzen des Muskels. Klin. Woch. 7, 1225, 1928.
- E. LEHNARTZ. — Über die Verknüpfung des Aufbaus und Abbaus der Tätigkeitssubstanzen des Muskels. Klin. Woch. 7, 1645, 1928.
- E. LEHNARTZ. — Die fermentative Synthese von Pyrophosphorsäure im Muskelpressaft. Proc. 13. Intern. Physiol. Congr. 1929.
- R. LÉPINE. — Glycolyse. Dictionn. de Physiol. de Ch. Richet, 7, 499, 1907.
- F. LIPMANN. — Versuche zum Mechanismus der Fluoridwirkung. Biochem. Zeitschr., 196, 1, 1928.
- F. LIPMANN u. K. LOHMANN. — Über die Umwandlung der Harden-Youngschen Hexosediphosphorsäure und die Bildung von Kohlenhydratphosphorsäureestern im Froschmuskelextrakt. Biochem. Zeitschr. 222, 389, 1930.
- K. LOHMANN. — Über die Hydrolyse des Glykogens durch das diastatische Ferment des Muskels. Biochem. Zeitschr. 178, 444, 1926.
- K. LOHMANN. — Über die Isolierung verschiedener natürlicher Phosphorsäureverbindungen und die Frage ihrer Einheitlichkeit. Biochem. Zeitschr. 194, 306, 1928.
- K. LOHMANN. — Über das Vorkommen und den Umsatz von Pyrophosphat in Zellen. I. Biochem. Zeitschr. 202, 465, 1928.

- K. LOHMANN. — Über das Vorkommen und den Umsatz von Pyrophosphat in Zellen. II. Biochem. Zeitschr. 203, 164, 1928.
- K. LOHMANN. — Über das Vorkommen und den Umsatz von Pyrophosphat in Zellen. III. Biochem. Zeitschr. 203, 172, 1928.
- K. LOHMANN. — Über die Pyrophosphatfraktion im Muskel. Naturw. 17, 624, 1929.
- K. LOHMANN. — Über die Bildung und Aufspaltung von Phosphorsäureestern in der Muskulatur in Gegenwart von Fluorid, Oxalat, Citrat und Arseniat. I. Biochem. Zeitschr. 222, 324, 1930.
- K. LOHMANN. — Über das Coferment der Milchsäurebildung des Muskels. Naturw. 19, 180, 1931.
- K. LOHMANN. — Darstellung der Adenylpyrophosphorsäure aus Muskulatur. Biochem. Zeitschr. 233, 460, 1931.
- K. LOHMANN. — Untersuchungen über die Vergiftung von Froschmuskelextrakt mit Monoiodacetat. Biochem. Zeitschr. 236, 444, 1931.
- K. LOHMANN. — Untersuchungen über die chemische Natur des Koferments der Milchsäurebildung. Biochem. Zeitschr. 237, 445, 1931.
- K. LOHMANN. — Der Einfluss des Coferments der Milchsäurebildung auf die Aufspaltung von Kohlehydratphosphorsäureestern im Muskelextrakt. Biochem. Zeitschr. 241, 50, 1931.
- K. LOHMANN. — Vergleichende Untersuchungen über das Koferment der Milchsäurebildung und der alkoholischen Gärung. Biochem. Zeitschr. 241, 67, 1931.
- T. MASAYAMA u. O. RIESSER. — Über die Beziehungen des Glykogens zu Kreatin und Kreatinphosphorsäure im Kaninchenmuskel. Biochem. Zeitschr. 234, 323, 1931.
- K. MEYER. — Über einige chemische Eigenschaften des Milchsäure bildenden Ferments im Muskel. Biochem. Zeitschr. 183, 216, 1927.
- O. MEYERHOF. — Atmung und Anaerobiose des Muskels. Hdbch. d. norm. u. path. Physiol. 8, 476, 1925.
- O. MEYERHOF, K. LOHMANN u. R. MEIER. — Über die Synthese des Kohlehydrats im Muskel. Biochem. Zeitschr. 157, 459, 1925.
- O. MEYERHOF. — Über die Isolierung des glykolytischen Ferments aus dem Muskel und Mechanismus der Milchsäurebildung in Lösung. Naturw. 14, 1176, 1926.
- O. MEYERHOF u. J. SURANYI. — Über die Dissoziationskonstanten der Hexosediphosphorsäure. Naturw. 14, 1926.
- O. MEYERHOF u. K. LOHMANN. — Über Atmung und Kohlehydratumsatz tierischer Gewebe. Biochem. Zeitschr. 171, 381, 1926.
- O. MEYERHOF. — Über die enzymatische Milchsäurebildung im Muskel-extrakt. I. Biochem. Zeitschr. 178, 395, 1926.
- O. MEYERHOF. — Über die enzymatische Milchsäurebildung im Muskel-extrakt. II. Biochem. Zeitschr. 178, 462, 1926.
- O. MEYERHOF. — Über die enzymatische Milchsäurebildung im Muskel-extrakt. III. Biochem. Zeitschr. 183, 176, 1927.
- O. MEYERHOF u. K. LOHMANN. — Über die enzymatische Milchsäurebildung im Muskelextrakt. IV. Biochem. Zeitschr. 185, 113, 1927.
- O. MEYERHOF. — Über die Verbreitung der Argininphosphorsäure in der Muskulatur der Wirbellosen. Arch. Scienze biol. 12, 536, 1928.
- O. MEYERHOF u. K. LOHMANN. — Über eine neue Aminophosphorsäure. Naturw. 16, 47, 1928.
- O. MEYERHOF u. O. NACHMANSOHN. — Neue Beobachtungen über den Umsatz des Phosphagens im Muskel. Naturw. 16, 726, 1928.

- O. MEYERHOF u. K. LOHMANN. — Über die natürlichen Guanidinophosphorsäuren (Phosphagen) in der quergestreiften Muskulatur. II. Biochem. Zeitschr. 196, 49, 1928.
- O. MEYERHOF u. K. LOHMANN. — Notiz über die Extraction von eisenhaltigem Pyrophosphat aus der Muskulatur. Biochem. Zeitsch. 203, 208, 1928.
- O. MEYERHOF u. K. LOHMANN. — Über die natürlichen Guanidinophosphorsäuren (Phosphagen) in der quergestreiften Muskulatur. Biochem. Zeitsch. 196, 22, 1928.
- O. MEYERHOF u. K. LOHMANN. — Über die Energetik der anaeroben Phosphagensynthese (Kreatinphosphorsäure) im Muskelextrakt. Naturw. 19, 575, 1931.
- O. MEYERHOF K. LOHMANN u. K. MEYER. — Über das Koferment der Milchsäurebildung im Muskel. Biochem. Zeitsch. 237, 437, 1931.
- P. OSTERN. — Über die Purinkörper des Kaninchenmuskels. Biochem. Zeitsch 221, 64, 1930.
- J. K. PARNAS. — Über den Purinstoffwechsel des Muskels und über die Muttersubstanz des im Muskel entseteden Ammoniaks. Kin. Wochen. 7, 1423, 1928.
- A. et J. ROCHE. — Recherches sur l'existence du lactacidogène dans le sang. C. R. Ac. Sc. 185, 873, 1927.
- A. et J. ROCHE. — Recherches sur la participation d'une combinaison phosphorée à la glycolyse du sang in vitro. Bull. Soc. Chim. Biol. 11, 549, 1929.
- P. ROTHSCHILD. — Diffusionsversuche an den phosphorsäurehaltigen Verbindungen des Muskels. Biochem. Zeitsch. 213, 251, 1929.
- II. STEUDEL u. R. WOHING. — Über die Structur einfacher Nucleinsäuren. II. Zeitsch. f. physiol. Chemie. 199, 82, 1923.
- D. STIVEN. — Lactic acid formation in muscle extracts. II. Biochem. Journ. 22, 867, 1928.
- D. STIVEN. — Lactic acid formation in muscle extract. II. Biochem. Journ. 22, 874, 1928.
- E. SYM. — Die quantitativen Verhältnisse bei der Bildung und Umwandlung von Methylglyoxal durch Kaltblütermuskulatur. Biochem. Zeitsch. 233, 251, 1931.
- A. SZENT-GYORGYI. — Zellatmung. II. Biochem. Zeitsch. 157, 50, 1925.
- A. SZENT-GYORGYI. — Zellatmung. III. Biochem. Zeitsch. 157, 67, 1925.
- R. TAKANE. — Über Atmung und Kohlehydratumsatz tierischer Gewebe. II. Biochem. Zeitsch. 171, 403, 1926.
- B. TANKO. — Phosphorylierung und Milchsäurebildung in einigen Muskulaturen und Organen. Biochem. Zeitschr. 239, 318, 1931.
- E. TOENNIENSEN u. E. BRINKMANN. — Über den oxydativen Abbau der Kohlehydrate im Säugetiermuskel insbesondere über die Bildung von Bernsteinsäure aus Brenztraubensäure. Zeitsch. f. physiol. Chem. 187, 137, 1930.
- A. UTEWSKI. — Zur Biochemie des Kohlenhydratstoffwechsels in ausgewaschenem Muskelgewebe. Biochem. Zeitsch. 228, 135, 1930.
- M. VocR. — Bildung und Isolierung von Methylglyoxal bei tierischer Glycolyse. Biochem. Zeitsch. 211, 17, 1929.

Deuxième Partie

Les modifications chimiques accompagnant la contraction du muscle isolé.

NASSE, en 1879, avait montré qu'un muscle peut se contracter en absence complète d'oxygène. WEIZSACKER (1914) constate que l'énergie libérée au cours d'une secousse est indépendante de l'apport d'oxygène. Les expériences récentes ont confirmé pleinement ces résultats et montré qu'on peut séparer deux phases distinctes dans la contraction musculaire : l'une anaérobie, dans laquelle la dégradation des glucides s'arrête au stade acide lactique, l'autre aérobie, appelée aussi « phase de réparation », où certains produits formés en anaérobiose subissent une oxydation complète ou sont resynthétisés. On doit se garder de supposer que la phase anaérobie ne comporte que des dégradations, nous verrons en effet que la resynthèse des différents composés phosphoriques, par exemple, peut se faire au moins partiellement sans qu'il y ait intervention d'oxygène.

PREMIER CHAPITRE

Phase anaérobie de la dégradation des glucides et phénomènes concomitants.

On sait depuis longtemps que dans la phase anaérobie il se produit une certaine dégradation de glucides, mais ce phénomène n'est pas isolé. Les recherches récentes ont montré qu'en même temps que les glucides sont attaqués il se produit toujours et en liaison avec cette attaque des remaniements très importants de certains composés phosphoriques. Nous allons examiner successivement ces deux points.

A. — DÉGRADATION DES GLUCIDES EN ACIDE LACTIQUE

Cl. BERNARD, en 1859, a montré le premier la diminution du glycogène au cours de la contraction musculaire. Il se forme en même temps de l'acide lactique (BERZELIUS, LIEBIG), dont l'origine est, pour BERNARD, le glycogène. DU-BOIS-REYMOND, en 1859, et HERMANN, en 1867, mettent aussi la formation d'acide lactique en rapport avec la contraction musculaire. FLETCHER et HOPKINS, en 1906-1907, montrent que la quantité d'acide lactique augmente progressivement avec le nombre des contractions jusqu'à ce que le muscle devienne inexcitable (confirmé par DEUTICKE, 1926). Le degré de fatigue d'un muscle dépend de sa teneur en acide lactique. LAQUER, en 1914, a pu obtenir dans un muscle une concentration en acide lactique supérieure à la valeur maximale ordinaire après des tétanos prolongés et ceci en y maintenant le pH par du bicarbonate ; ce serait donc le pH qui réglerait le maximum de production de l'acide lactique. PARNAS et WAGNER, en 1914, constatent que dans un muscle après contraction la diminution des hydrates de carbone est du même ordre de grandeur que l'augmentation de l'acide lactique, et MEYERHOF, en 1920, montre le parallélisme étroit entre ces deux phénomènes (1).

(1) Dans le cas des expériences sur des extraits musculaires nous nous sommes abstenus de critiquer un grand nombre de résultats, et on comprend facilement les grosses difficultés techniques pour obtenir des quantités importantes de matériel expérimental. Il n'en est pas de même dans l'étude des mécanismes chimiques accompagnant la contraction musculaire *in vitro*. C'est pour ces raisons que nous négligerons certaines expériences de MEYERHOF. Cet auteur a beaucoup étudié la production de l'acide lactique dans différentes conditions ; mais très souvent les variations qu'il observe sont de un à deux dixièmes de milligramme d'acide lactique ; les calculs sont d'ailleurs faits en tenant compte du centième et souvent du millième de milligramme - Par d'autres côtés certains résultats de MEYERHOF sont encore sujets à critique ; nous citerons un exemple récent où cet auteur étudie les variations de l'acide lactique au cours du travail dans une atmosphère d'azote et d'oxygène. L'auteur établit les rapports :

$$\frac{\text{longueur du muscle} \times \text{tension développée} \times \text{temps}}{\text{gr. d'acide lactique formé}}$$

La moyenne de ce rapport est dans l'azote de 345, et dans l'oxygène de 333, ce qui pourrait laisser croire que la formation d'acide lactique pour un même travail est exactement la même dans l'oxygène et dans l'azote (c'est d'ailleurs la conclusion qu'en tire l'auteur). Malheureusement la moyenne est obtenue pour les rapports dans l'azote de chiffres variant de 130 à 710 et de 145,5 à 757 pour les rapports dans l'oxygène ; il existe d'ailleurs un rapport de 1.300 et un rapport ∞

PARNAS et WAGNER, en 1921-1924, confirment que la quantité de glycogène disparue pendant la contraction est équivalente à la quantité d'acide lactique formée ; il n'y a pas de variations des hydrates de carbones autres que le glycogène.

MEYERHOF, en 1920, constate que des contractions isométriques fournissent dix à trente pour cent d'acide lactique de plus que des contractions isotoniques ; ceci n'est vrai que pour des tétanos courts, il n'y a pas de différence entre des secousses isolées isotoniques et isométriques. Ces faits sont confirmés par NACHMANSOHN, en 1929, qui montre en plus que la formation d'acide lactique augmente en même temps que la charge portée par le muscle. Il constate que, pour un même travail, la quantité d'acide lactique formée est plus faible à basse température. Pour des tétanos de cinq secondes l'acide lactique formé est 50 % plus faible que pour des tétanos de deux secondes fournissant le même travail. La quantité d'acide lactique produite est beaucoup plus faible, pour un travail identique, dans le muscle de crapaud que dans le muscle de grenouille. ROTHSCHILD (1930) constate sur des sartorius une formation d'acide lactique un peu plus importante pour des contractions isotoniques que pour des contractions isométriques. L'auteur note que deux muscles homologues, effectuant un même travail, produisent des quantités d'acide lactique qui peuvent différer de 30 % ; ceci est vrai aussi bien dans le cas des contractions isotoniques que dans le cas des contractions isométriques. Ce fait, d'ailleurs déjà signalé par NACHMANSOHN, en 1929, doit rendre très circonspect dans l'interprétation des résultats. Dans le cas du gastrocnémien et du semimembraneux les contractions isotoniques fournissent jusqu'à 60 % d'acide lactique en moins que les contractions isométriques ; et pour les gastrocnémiens la production d'acide lactique augmenterait avec la tension imposée au muscle.

Quoiqu'on constate des variations importantes entre différents muscles travaillant dans les mêmes conditions, il semble que les contractions isométriques se traduisent par une formation d'acide lactique plus grande que les contractions isotoniques. Ce résultat est rendu moins certain par le fait que

les auteurs avaient considéré que la formation d'acide lactique se terminait en même temps que la contraction.

Formation retardée d'acide lactique.

EMBDEN, dès 1924, avait constaté que pendant les 30 secondes suivant la fin de la contraction il apparaissait encore une certaine quantité d'acide lactique. MEYERHOF et LOHMANN, en 1925, affirment que cette production retardée d'acide lactique est simplement due à une surexcitation qui entraîne une contracture dépassant la durée d'excitation. Dans les cinq cas étudiés par ces auteurs, où les excitations ne sont pas sub-maximales, il n'y en a qu'un où il y a eu formation tardive d'acide lactique. NACHMANSOHN, en 1928, confirme l'absence d'une production mesurable retardée d'acide lactique. LEHNARTZ, en 1931, téτανise des muscles 5 ou 10 secondes et constate une formation tardive d'acide lactique, dont la plus grande partie apparaît en 30 secondes et qui est terminée 5 minutes après la fin des excitations. Si l'on excite des muscles par des chocs d'induction isolés, la quantité d'acide lactique formée est plus importante quand la fréquence des excitations est plus faible (4 à 20 par minute ou 50 à 90 par minute), puisqu'on a ainsi laissé à la production retardée d'acide lactique le temps de se développer librement. LUNDSGAARD, en 1931, montre qu'après des téтанos de 5 secondes la formation tardive de l'acide lactique est très importante et continue pendant la minute qui suit la fin de la contraction : plus de la moitié de l'acide lactique est formée ainsi. L'auteur ne confirme pas les différences constatées par LEHNARTZ en fonction de la fréquence des excitations. Il établit que l'acide lactique formé est d'autant plus important par unité de travail que le travail fourni est plus grand. MEYERHOF et SCHULZ, en 1931, finissent par reconnaître l'existence de la production retardée d'acide lactique, et montrent qu'elle est indépendante de la température pour des contractions maximales. La formation totale d'acide lactique serait la même pour un téтанos effectué dans l'oxygène ou dans l'azote, elle n'est proportionnelle ni à la durée du téтанos ni au nombre des secousses isolées. Ce manque de proportionnalité serait dû à l'énergie nécessaire pour la mise en tension du muscle.

B. — REMANIEMENT DE CERTAINS COMPOSES PHOSPHORIQUES

Nous avons vu dans la première partie que la dégradation des glucides en acide lactique mettait en jeu les esters hexose-phosphoriques et qu'elle s'accompagnait de la dégradation des acides créatine-phosphorique et adényl-pyrophosphorique. Nous allons donc examiner maintenant les variations des esters hexose-phosphoriques, de l'acide orthophosphorique, de l'acide créatine-phosphorique et de l'acide adényl-pyrophosphorique au cours de la contraction.

a) Esters hexose-phosphoriques. — L'étude des solutions de ferments a montré la liaison étroite entre la formation de l'acide lactique et l'hydrolyse des esters hexose-phosphoriques. On peut se demander si les esters hexose-phosphoriques constituent de même un stade intermédiaire dans la formation de l'acide lactique au cours de la contraction musculaire. Nous avons déjà vu qu'EMBDEN a pu isoler dans le tissu musculaire normal un ester hexose-mono-phosphorique dit « d'EMBDEN », et l'ester hexose-di-phosphorique de « HARDEN et YOUNG » et qu'il y a des présomptions pour l'existence d'un autre ester hexose-di-phosphorique dit de « LIPMANN et LONMANN ». Il n'existe malheureusement pas de méthode spécifique pour le dosage de chacun de ces corps ; on ne peut les isoler qu'à partir de grandes quantités de muscle et les auteurs sont obligés d'en effectuer le dosage en se basant sur les différences des vitesses d'hydrolyse acide, libérant l'acide phosphorique de ces esters.

EMBDEN, en 1920, avait imaginé de doser l'hexose-phosphate « lactacidogène » par la libération de l'acide phosphorique au cours d'une incubation dans un milieu bicarbonaté. On a reconnu ultérieurement que par une telle méthode c'était l'acide phosphorique de l'acide adényl-pyrophosphorique qui était libéré. EMBDEN et JOST, en 1928, ont proposé une autre méthode pour le dosage de l'ester d'EMBDEN ; ils le précipitent par l'alcool ammoniacal et dosent sur le précipité le réducteur par la méthode de HAGEDORN et JENSEN. Mais la non spécificité de cette méthode, la complexité du précipité ammoniacal et le faible pouvoir réducteur de l'hexose-phosphate (30 % seulement de l'aldose présent dans l'ester) rendent ce dosage sujet

à caution. Pour toutes ces raisons nous passerons très brièvement en revue les résultats acquis récemment.

EMBDEN, en 1929, excite un muscle téta­niquement pendant 5 secondes, le laisse reposer 30 secondes, puis le plonge dans l'air liquide : ce muscle est fixé à l'état de relâchement ; le muscle symétrique frais est excité téta­niquement au moment même de la plongée dans l'air liquide : il est fixé à l'état de contraction. Ce muscle contracté contient moins de l'ester « d'EMBDEN » que le muscle relâché. Ces résultats ont été con­firmés par EMBDEN et JOST, en 1931, après des excitations téta­niques plus longues (5 fois 15 secondes) et par LOHMANN en 1930. Cet auteur, dosant les esters phosphoriques par la diffé­rence de leur vitesse d'hydrolyse, montre en plus que le muscle fixé à l'état de relâchement contient plus d'ester de « HARDEN et YOUNG » que le muscle fixé à l'état de contraction. L'interprétation de ces résultats varie avec les auteurs.

EMBDEN considère que le muscle fixé à l'état de relâchement est un muscle en repos, bien qu'il vienne d'effectuer des con­tractions téta­niques de 5 ou de 75 secondes. Il est indéniable qu'un muscle frais plongé dans l'air liquide est fixé à l'état de contraction. MANICK, en 1930, a étudié les phénomènes élec­triques qui se manifestent dans un muscle frais qu'on plonge dans l'air liquide : il y constate des courants d'action en tous points comparables à ceux d'un téta­nos et qui durent pendant les cinq secondes qui suivent l'immersion ; la tension déve­loppée par le muscle augmente jusqu'à la huitième seconde pour atteindre 43 % de la tension téta­nique maximale. Au con­traire un muscle déjà fatigué plongé dans l'air liquide déve­loppe une tension égale à 6 % seulement de la tension téta­nique maximale. Ceci n'est pas suffisant pour permettre à EMBDEN de conclure que le muscle fixé à l'état de relâchement a la compo­sition du muscle au repos et que le muscle fixé en contraction a la composition du muscle fatigué. Une telle interprétation ne pourrait se justifier que si les processus qu'on étudie se déroulaient avec une très grande vitesse, et si la restitution intégrale se produisait elle aussi très rapidement de façon que l'effet des excitations antérieures ait déjà disparu au moment de la fixation du muscle ; ceci est impossible à admettre puis­qu'au moment de la congélation dans l'air liquide le muscle

ne se contracte pas et garde donc encore les caractéristiques d'un muscle fatigué. LOHMANN au contraire d'EMBDEN, considère que le muscle fixé à l'état de relâchement est le muscle fatigué.

Donc, d'une part EMBDEN conclut que la contraction amène l'hydrolyse des esters hexose-phosphoriques tandis que LOHMANN et les EGGLETON concluent à une formation d'esters hexose-mono- et hexose-di-phosphorique au cours de la contraction. L'interprétation de LOHMANN nous semble la seule raisonnable. Un des premiers phénomènes chimiques de la contraction est donc la formation d'esters hexose-phosphoriques.

b) *Acide orthophosphorique*. — Pour saisir les variations des différents composés phosphoriques au moment même de la contraction, EMBDEN et LAWACZECK, en 1922, emploient le procédé de fixation à l'air liquide que nous venons de décrire. On ne peut pas tenir grand compte des premiers résultats d'EMBDEN et d'autres auteurs puisqu'ils ont été établis à une époque où on ignorait encore l'existence de l'acide créatine-phosphorique ; l'hydrolyse facile de ce corps entache d'erreurs fort importantes les anciennes déterminations de l'acide orthophosphorique.

EMBDEN et LAWACZECK, en 1922, trouvent que le muscle fixé à l'état de relâchement (après un tétanos de 13 secondes) contient moins d'acide orthophosphorique que le muscle fixé à l'état de contraction. BASTEDO et IRVING, en 1928, montrent qu'au cours du travail il y a augmentation de l'acide orthophosphorique. EGGLETON et EGGLETON, en 1929, FISKE et SUBBAROW, en 1929, constatent après un travail rapide une augmentation de 50 à 100 % de l'acide orthophosphorique. MEYERHOF et GROLLMANN, en 1931, confirment ces résultats, qui sont d'ailleurs en accord avec ceux d'EMBDEN de 1920, où il constatait qu'un gastrocnémien plongé dans du liquide de RINGER oxygéné, cède au liquide d'autant plus d'acide phosphorique qu'on l'excite plus longtemps.

LOHMANN, en 1930, excite un muscle tétaniquement (périodes de 5 secondes, séparées par un repos de 10 secondes) : il constate la diminution de la somme orthophosphate + phosphagène. Cette diminution garde à peu près la même valeur si l'on augmente le nombre des tétanos. NACHMANSON, en 1931, ne

constate pratiquement pas de variation des orthophosphates pour des tétanos très brefs.

La majorité de ces résultats ont été établis sans tenir compte de l'acide créatine-phosphorique. Il ne s'en dégage aucune conclusion nette quant aux variations des orthophosphates au début de la contraction.

c) *Acide créatine-phosphorique*. — Déjà les anciens auteurs qui étudiaient la biochimie du muscle avaient été frappés de sa forte teneur en créatine. HOFMEISTER imaginait que la créatine devait être fixée dans le muscle sous forme d'une combinaison très labile. PECKELHARING et HOOGENHUYZE ont cherché à établir l'existence d'une relation entre le degré du tonus musculaire et la teneur en créatine des muscles striés. Cette relation fut infirmée par les expériences de SCHWARTZ et OSCHMANN, en 1925.

EGGLETON et EGGLETON, en 1927, ainsi que FISKE et SUBBAROW (†1927) purent isoler une combinaison labile de la créatine : l'acide créatine-phosphorique ou phosphagène.

EGGLETON et EGGLETON (1927-29) constatent la diminution du phosphagène après la contraction ; cette diminution est d'autant plus forte que la fatigue est plus prononcée. Tout l'acide phosphorique provenant de la dégradation du phosphagène n'apparaît pas sous forme d'acide orthophosphorique. BASTEDO et IRVING, en 1928, montrent de même que la diminution du phosphagène n'est pas accompagnée d'une augmentation parallèle des orthophosphates. Ces faits ont été confirmés par tous les auteurs et s'expliquent facilement par la formation des esters hexoses-phosphoriques au cours de la contraction.

NACHMANSOHN constate, en 1928, que les contractions isotonique entraînent une hydrolyse du phosphagène de 33 % plus faible que les contractions isométriques ; la dégradation de l'acide créatine-phosphorique augmente avec la tension dans les contractions isotoniques.

Les auteurs ont dès le début cherché une relation quantitative entre le travail et l'hydrolyse du phosphagène. NACHMANSOHN, en 1928-29, constate qu'au cours de secousses isolées faibles et de tétanos courts, l'hydrolyse du phosphagène est déjà très importante ; en augmentant le nombre des contrac-

tions ou la durée des tétanos l'hydrolyse du phosphagène augmente mais beaucoup moins vite que le travail fourni. LUNDGAARD confirme ces résultats en 1931, mais il constate une divergence entre l'hydrolyse du phosphagène et le travail moins importante que celle constatée par NACHMANSOHN; celui-ci avait en effet pris comme témoins des muscles non homologues.

Si la quantité de phosphagène hydrolysée n'augmente pas proportionnellement au travail, c'est qu'il existe une resynthèse anaérobie du phosphagène qui, d'après NACHMANSOHN, peut atteindre en 20 secondes, 33 % de la quantité hydrolysée. EGGLETON et EGGLETON avaient déjà constaté la resynthèse complète du phosphagène en présence d'oxygène. GORODISSKI, LEHNARTZ, en 1928, avaient montré la possibilité d'une resynthèse anaérobie partielle de l'acide créatine-phosphorique, cette resynthèse anaérobie étant moins rapide que la resynthèse aérobie (MEYERHOF et NACHMANSOHN, 1930). LUNDGAARD, LEHNARTZ montrent encore qu'un muscle, congelé une minute après la cessation d'un tétanos de cinq secondes, a une teneur en phosphagène supérieure à celle du muscle symétrique congelé dès la fin du tétanos. LUNDGAARD croit donc qu'il existe toujours un parallélisme entre l'hydrolyse du phosphagène et le travail effectué, mais qu'on ne peut pas le constater, puisque la resynthèse du phosphagène empêche de saisir la quantité réelle hydrolysée.

NACHMANSOHN, en 1928, montre que la resynthèse anaérobie du phosphagène est encore appréciable après 6 tétanos de 5 secondes. A ce moment la teneur en phosphagène n'est plus que 7 % de la teneur initiale. Tant que le muscle contient encore même de très petites quantités d'acide créatine-phosphorique, la forme et la hauteur de la secousse restent normales, mais dès que le phosphagène a disparu, le muscle se contracte beaucoup plus faiblement et reste longtemps en contracture. On sait d'ailleurs qu'une concentration en phosphates d'une solution de RINGER qui permet la conservation de la teneur en PO_4 à l'intérieur du muscle conserve à celui-ci sa faculté de travail (STELLA) ; cette action doit être simplement due à la resynthèse du phosphagène, puisque dans ces conditions l'acide phosphorique ne diffuse pas.

MEYERHOF et NACHMANSOHN, en 1930, montrent que la resynthèse anaérobie du phosphagène est terminée 30 secondes après la fin de la contraction ; elle n'est pas proportionnelle à la quantité de phosphagène hydrolysée. La vitesse de resynthèse dépend de la température : c'est ainsi que chez la grenouille elle est deux fois plus grande à 24° qu'à 4°.

LEHNARTZ, en 1931, constate que la teneur en phosphagène est plus forte dans un muscle excité 50 à 90 fois par minute que dans un muscle excité 4 à 20 fois par minute, le nombre des contractions étant le même. Ce résultat, en contradiction avec une resynthèse possible, n'a pas été confirmé par LUNDGAARD en 1931, qui trouve une hydrolyse du phosphagène identique quelle que soit la fréquence des excitations ; pour lui, la vitesse de resynthèse n'est pas assez grande pour permettre entre deux excitations la néoformation d'une quantité notable de phosphagène.

EGGLETON et EGGLETON, en 1929, pensent que la fonction du phosphagène doit être celle d'un accélérateur de l'activité musculaire. NACHMANSOHN, en 1929, imagine que l'hydrolyse du phosphagène doit être en rapport avec la vitesse de contraction. Il constate qu'entre 10° et 24° la vitesse de contraction d'un muscle de grenouille augmente 7 fois, la chronaxie diminue au tiers de sa valeur primitive et la vitesse d'hydrolyse du phosphagène double ; chez le crapaud, la chronaxie est trois fois plus grande que chez la grenouille, et pour un même travail l'hydrolyse du phosphagène y est deux fois plus faible. Il semble en plus d'une façon générale que la chronaxie est d'autant plus élevée que la teneur en phosphagène est plus petite et que sa vitesse d'hydrolyse est plus faible (1).

Nous voyons donc que l'acide créatine-phosphorique s'hydrolyse en créatine et en acide phosphorique dès le début des contractions. L'acide phosphorique qui provient de son hydrolyse s'engage en partie dans des esters hexose-phosphoriques. On ne constate pas de parallélisme entre l'hydrolyse du phosphagène et le nombre des secousses musculaires ; ce fait est dû à la

(1) Cette relation a été confirmée par les études de NACHMANSOHN sur des muscles intoxiqués par le curare, la vératrine, etc. : chaque fois que la chronaxie augmente, la vitesse d'hydrolyse du phosphagène diminue et inversement.

resynthèse rapide de ce composé à partir de ses produits d'hydrolyse. On pense que l'énergie nécessaire à cette resynthèse est fournie par la formation d'acide lactique, puisque LEHNARTZ et NACHMANN SOHN ont montré une relation étroite dans le temps entre la formation retardée d'acide lactique et la resynthèse de l'acide créatine-phosphorique ; la production retardée d'acide lactique fournit d'ailleurs 10 % d'énergie de plus que celle nécessaire pour cette resynthèse.

d) *Acide adényl-pyrophosphorique.* — Nous avons vu plus haut que l'hydrolyse de l'acide adényl-pyrophosphorique fournit deux molécules d'acide orthophosphorique, une molécule d'ammoniaque et une molécule d'acide inosinique. Comme on ne possède pas à l'heure actuelle de méthode permettant le dosage direct de l'acide adényl-pyrophosphorique, on se borne à doser indirectement l'acide pyrophosphorique ; il y a beaucoup de chances pour que celui-ci corresponde bien à l'acide adényl-pyrophosphorique, mais la certitude n'est pas absolue. Certains auteurs identifient les variations de teneur en ammoniaque avec la transformation de l'acide adénylique en acide inosinique ; cette relation a été démontrée par PARNAS, mais on ne sait pas si l'ammoniaque provient toujours uniquement de l'acide adénylique.

LOHMANN, en 1928, ne constate une diminution de l'acide pyrophosphorique que pour des excitations prolongées ou très fortes, ou des excitations directes du muscle. Pour trois tétanos de 5 secondes, il n'y a pas de variation de l'acide pyrophosphorique ; celui-ci diminue de 25 % en moyenne après 5 tétanos de 5 secondes, séparés par des repos de 10 secondes ; il diminue de 30 à 40 % après 10 tétanos de 5 secondes. Il n'y a pas de proportionnalité entre l'hydratation de l'acide pyrophosphorique et la durée des excitations. MEYERHOF et GROLLMANN, en 1931, constatent pour de fortes fatigues une diminution de 25 à 50 % de l'acide pyrophosphorique. Dans les cas de diminution de l'acide pyrophosphorique, on ne voit pas une augmentation correspondante de l'acide orthophosphorique (LOHMANN).

EMBDEN, PARNAS ont montré la formation d'ammoniaque après un grand nombre de secousses ou des tétanos prolongés ; cette formation n'est saisissable que pour un nombre de secousses

supérieur à cent. PARNAS a dosé en plus l'adénine et son produit de désamination l'hypoxanthine, les variations de ces deux composés rendent compte de la formation d'ammoniaque au cours de la contraction. Il admettait au début une proportionnalité entre la formation d'ammoniaque et le travail, ses résultats ultérieurs ne l'ont pas confirmée.

EMBDEN, KARSTENSEN et SCHUMACHER, en 1929, constatent que des muscles excités à des fréquences variables ont une teneur en ammoniaque d'autant plus élevée que la fréquence des excitations est plus rapide ; ils en déduisent qu'il y a resynthèse continue de l'ammoniaque en acide adényl-pyrophosphorique. Cette faculté de resynthèse est très fragile et ne se voit que dans des muscles ne présentant aucun caractère de fatigue. PARNAS (1927-30), au contraire, considère que les chiffres d'EMBDEN ne permettent aucune conclusion, vu les écarts trop grands entre les différents muscles, et les variations trop faibles constatées après les contractions. PARNAS admet que la resynthèse de l'acide adényl-pyrophosphorique ne se fait jamais aux dépens de l'ammoniaque, mais à partir des groupements aminés des aminoacides : il constate en effet, après un travail dans l'oxygène, une forte formation d'ammoniaque, alors que les teneurs en adénine et hypoxanthine sont restées constantes. Cette interprétation de PARNAS n'est valable que si l'ammoniaque qu'il dose provient uniquement de l'hydrolyse de l'acide adényl-pyrophosphorique.

Il ressort de tout ceci que pour un petit nombre de contractions on ne constate pas d'hydrolyse de l'acide adényl-pyrophosphorique ; on ne la constate que pour de très fortes fatigues. Il se produit en effet dans le muscle dont l'intégrité physiologique a été respectée une resynthèse continue de l'acide adényl-pyrophosphorique au fur et à mesure de son hydrolyse. Pour certains auteurs cette resynthèse ne se fait qu'à partir des produits d'hydrolyse : pour d'autres au contraire l'ammoniaque nécessaire à cette resynthèse proviendrait des acides aminés.

Nous avons vu dans la première partie les importants résultats établis grâce à l'action de certains corps bloquant la dégradation des glucides au premier stade. Cette méthode a été

aussi d'un immense secours pour établir le mécanisme chimique de la contraction musculaire. Nous allons donc dans ce qui va suivre exposer les résultats obtenus sur des muscles intoxiqués par le fluorure ou des acides mono-halogène-acétiques.

ACTION DES POISONS SUR LA PHASE ANAEROBIE DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE

a) *Fluorure*. — Si on injecte du fluorure à des grenouilles, et si l'innervation est intacte les muscles entrent rapidement en rigidité, mais si on sectionne préalablement les nerfs se rendant aux muscles, la contracture ne s'y installe pas spontanément ; on peut même faire contracter ces muscles pendant un certain temps avant qu'ils n'entrent en rigidité.

LIPMANN, en 1930, constate par ce procédé que les contractions ne sont plus accompagnées d'aucune production d'acide lactique, que les orthophosphates, le phosphagène et l'acide pyrophosphorique diminuent et qu'il s'accumule des esters hexoses-phosphoriques qui, d'après leurs vitesses d'hydrolyse, doivent être l'ester de « HARDEN et YOUNG » et l'ester « d'EMBDEN » ou de « LIPMANN et LOHMANN ». Lors de l'installation de la contracture, il se forme de l'acide lactique. L'auteur pense que l'énergie nécessaire à la contraction est fournie ici par l'hydrolyse du phosphagène. L'intoxication par le fluorure serait réversible.

b) *Acide mono-halogène-acétique*. — SCHWARTZ et OSCHMANN (1924-25) intoxiquent des grenouilles avec de l'acide mono-bromo-acétique. Ces grenouilles avaient subi, 24 heures avant l'intoxication, la section unilatérale du plexus sciatique. Les auteurs prélèvent les muscles innervés après l'installation de la contracture ; les muscles éternés qui ne participent pas à cette contracture leur servent de témoins. Ils constatent que la contracture se fait sans augmentation des teneurs en phosphates et en acide lactique.

LUNDGAARD (1929-30) avec la même méthode, constate que les muscles éternés sont capables d'effectuer un grand nombre de contractions après lesquelles ils entrent en contracture. Ces contractions, qui ont toutes les caractéristiques, aussi bien

mécaniques qu'électriques, des contractions normales (HENRIQUES et LUNDSGAARD) ne s'accompagnent d'aucune formation d'acide lactique. L'auteur a montré qualitativement la formation de petites quantités de méthylglyoxal, mais n'a pu mettre en évidence la présence d'acide pyruvique. Le glycogène diminue fortement, l'acide orthophosphorique n'augmente pas, le phosphagène est complètement hydrolysé, l'acide adényl-pyrophosphorique diminue parfois très fortement, et il s'accumule une grande quantité d'esters hexoses-phosphoriques : ester de « HARDEN et YOUNG », ester « d'EMBEDEN ». L'hexose calculé d'après ces esters correspond à la diminution constatée du glycogène. L'auteur conclut que l'énergie nécessaire à la contraction est fournie par l'hydrolyse du phosphagène et ceci est d'autant plus justifié que cette hydrolyse se fait proportionnellement au nombre des tétanos. En intoxiquant un muscle par le curare et l'acide monoiodacétique, l'hydrolyse du phosphagène n'est nullement entravée. On peut obtenir aussi l'intoxication en plongeant un muscle normal dans une solution diluée d'acide monoiodacétique (1/20.000 à 1/30.000). Les effets de l'intoxication ne se font pleinement sentir qu'après une heure de séjour du muscle dans la solution, et cette intoxication est irréversible. Un muscle intoxiqué de cette manière peut travailler plus longtemps dans l'oxygène que dans l'azote. D'ailleurs dans l'oxygène la quantité de phosphagène hydrolysée pendant le travail est moins importante ; ce phénomène n'a pas pu être observé régulièrement. LUNDSGAARD a pu montrer qu'il n'y a pas de resynthèse anaérobie du phosphagène dans le muscle intoxiqué ; la resynthèse aérobie est dans certains cas possible.

LUNDSGAARD a montré la diminution de l'acide pyrophosphorique et l'augmentation correspondante de l'ammoniaque. D'autres auteurs se sont attachés aux seules variations de l'ammoniaque. Dans le muscle normal, on ne peut mettre en évidence la formation d'ammoniaque qu'après un très grand nombre de secousses ; dans un muscle intoxiqué, au contraire, cent secousses font déjà apparaître de grandes quantités d'ammoniaque : 7 à 9 milligrammes pour cent (MOZOŁOWSKI, MANN et LUTWAK, 1931 ; EMBEDEN et NORPOTH, 1931). Cette formation d'ammoniaque devient explosive au moment de l'installation

de la contracture. Si l'on n'excite pas le muscle, les phénomènes restent les mêmes, mais se déroulent avec une vitesse beaucoup plus faible. Ces faits permettent à EMBDEN d'affirmer que l'acide monoiodacétique supprime la resynthèse normale de l'acide adényl-pyrophosphorique aux dépens de l'ammoniaque ; l'école de PARNAS rapproche cette formation d'ammoniaque de l'ammoniogénèse traumatique.

Le fait capital qui se dégage de ces études sur des muscles intoxiqués est que la contraction musculaire peut se produire apparemment normalement sans qu'il y ait aucune formation d'acide lactique ; l'énergie libérée par l'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique permet à elle seule la contraction. On est donc en droit de dire, puisque dans un muscle normal on constate aussi l'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique, que cette hydrolyse représente le premier phénomène chimique de la contraction.

L'acide phosphorique provenant de cette hydrolyse apparaît presque complètement sous forme d'esters hexose-phosphoriques qui s'accumulent .

Nous avons vu que les auteurs imaginent que la reformation de l'acide créatine-phosphorique est possible grâce à l'énergie apportée par la formation de l'acide lactique. Cette hypothèse se trouve pleinement vérifiée ici puisqu'on ne constate jamais la resynthèse de ce corps, de même qu'on ne constate jamais la formation d'acide lactique.

On admet généralement que l'acide adényl-pyrophosphorique se décompose au cours de la contraction et se reforme aussitôt après. L'action des poisons a montré que cette hypothèse était justifiée puisque sous leur influence la resynthèse est complètement supprimée et on voit l'hydrolyse de l'acide adényl-pyrophosphorique progresser au fur et à mesure des contractions.

★★

CONTRACTURES

Nous ne voudrions pas passer complètement sous silence les résultats obtenus sur les contractures qui ont contribué dans une certaine mesure à l'établissement des processus chimiques de la contraction.

BARRENSCHEEN, FREY et RENTHE, en 1931, montrent qu'au moment de la *rigidité cadavérique* tout l'acide pyrophosphorique est transformé en acide orthophosphorique ; les extraits bouillis de tels muscles ne peuvent plus jouer le rôle de coferment dans des solutions fermentaires inactivées. Les vitesses d'hydrolyse montrent une diminution de l'ester de « HARDEN et YOUNG » et une augmentation des esters d'« EMBDEN » et de « LIPMANN et LOHMANN ».

Dans le cas des *contractures par la chaleur*, MEYERHOF et GROLLMANN (1931) constatent une augmentation des orthophosphates de 100 à 130 %, ainsi que la disparition du phosphagène et de l'acide pyrophosphorique. Ce dernier résultat avait été noté par LOHMANN (1928) et par BARRENSCHEEN, FREY et RENTHE (1931) ; ces auteurs montraient la formation importante d'esters difficilement hydrolysables. La disparition de l'acide pyrophosphorique doit correspondre à l'hydrolyse de l'acide adénylpyrophosphorique, puisque JAWORSKA (1930) constate une forte formation d'ammoniaque et une transformation de l'adénine en hypoxanthine.

L'augmentation des orthophosphates, la disparition de l'acide pyrophosphorique, l'accumulation d'esters difficilement hydrolysables accompagnent aussi les *contractures par le chloroforme ou l'éther* (LOHMANN, 1928, BARRENSCHEEN, FREY et RENTHE, 1931).

Dans tous les types de contractures que nous venons de citer, on constate une forte formation d'acide lactique. ZONDEK et MATAKAS (1929) montrent que les contractures provoquées par la *caféine*, la *quinine* ou la *nicotine* apparaissent avant la formation d'acide lactique ; ils ne constatent aucune relation entre la tension développée par la contracture et la production d'acide lactique.

CONCLUSIONS

Nous avons vu qu'on distingue une phase anaérobie et une phase aérobie dans la dégradation des glucides par les solutions de ferments musculaires, ou par le jus de presse musculaire, ou par le tissu musculaire. Le fait que la contraction musculaire ne nécessite pas la présence d'oxygène et que, au moins pour un petit nombre de contractions, l'énergie est pra-

tiquement entièrement fournie par la dégradation des glucides, permet de maintenir cette distinction de deux phases dans l'étude de la contraction musculaire, mais cette distinction est artificielle puisqu'en absence d'oxygène le muscle ne peut fournir qu'un nombre de contractions assez limité. On a constaté depuis longtemps que dans la phase anaérobie il y a disparition de glycogène et accumulation de quantités correspondantes d'acide lactique, qui disparaissent lorsqu'on place le muscle dans l'oxygène. Dans cette phase aérobie le muscle récupère son pouvoir de contraction primitif. On voit donc que les résultats acquis sur la dégradation des glucides dans les systèmes fermentaires serviront de guide utile pour établir le mécanisme chimique de la contraction musculaire, puisque dans les deux cas l'acide lactique est le produit ultime de la phase anaérobie.

Hydrolyse et reformation de l'acide créatine-phosphorique.

Nous avons signalé dans le chapitre de la dégradation fermentaire des glucides que l'acide créatine-phosphorique jouait peut-être un rôle important dans cette dégradation, bien que son action possible ait été complètement négligée par tous les auteurs. Ce n'est que très récemment qu'on s'est aperçu de l'importance capitale de ce composé dans la contraction musculaire. En effet, la première modification chimique saisissable est l'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique ; cette hydrolyse fournit une quantité d'énergie suffisante à elle seule pour assurer la contraction ; ce point a pu être pleinement établi par l'étude des modifications chimiques accompagnant la contraction de muscles intoxiqués soit par le fluorure, soit par un acide mono-halogène-acétique. Il est impossible de mettre en évidence lors de la contraction du muscle normal une proportionnalité entre l'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique et le travail fourni, car une partie de ce composé se reforme rapidement à partir de ses produits d'hydrolyse, même en absence d'oxygène. Cette resynthèse anaérobie se poursuit encore après la fin de la contraction, et on admet qu'elle est rendue énergétiquement possible par la formation de l'acide lactique, qui, en grande partie, apparaît après la fin de la contraction. On a pu montrer que dans les cas où la formation d'acide lactique

est complètement supprimée dans le muscle (intoxication par fluorure ou acide mono-halogène-acétique) la resynthèse de l'acide créatine-phosphorique est aussi complètement supprimée.

L'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique semble plus faible lors des contractions isotoniques que lors des contractions isométriques et semble augmenter avec la tension. On a pu montrer que la hauteur de la secousse musculaire dépend, en grande partie, de la quantité d'acide créatine-phosphorique présente dans le muscle. L'importance de l'acide créatine-phosphorique pour la contraction ressort aussi des expériences montrant la liaison entre la vitesse de contraction et la teneur en acide créatine-phosphorique ; il existe de même un rapport entre la valeur de la chronaxie et la vitesse d'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique, rapport confirmé sur des muscles curarisés.

Esters hexose-phosphoriques.

L'acide phosphorique provenant de l'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique apparaît en très faible partie sous forme d'orthophosphates et en majeure partie sous forme d'esters hexose-phosphoriques d'EMDEN, de HARDEN et YOUNG et de LIPMANN et LOHMANN. Les hexoses contenus dans ces esters proviennent du glycogène, puisqu'au cours de la contraction il y a une forte diminution de la teneur en glycogène sans aucune variation de la teneur en hexoses. Il doit donc exister une liaison entre la dégradation du glycogène et celle de l'acide créatine-phosphorique, à notre connaissance cette liaison n'a jamais été envisagée par les auteurs.

Nous voyons donc qu'un des premiers stades de la dégradation des glucides lors de la contraction musculaire consiste en la formation des mêmes esters hexose-phosphoriques que lors de la dégradation fermentaire des glucides.

Méthylglyoxal.

Nous avons vu dans le chapitre de la dégradation fermentaire des glucides que le méthylglyoxal n'avait pu être mis en évidence que dans quelques cas particuliers. Au cours de la contraction du muscle normal la formation du méthylglyoxal n'a

pas pu être saisie et l'on ne trouve pas de composés intermédiaires entre les esters hexoses-phosphoriques et l'acide lactique ; il est cependant très vraisemblable qu'il y a ici aussi formation transitoire de méthylglyoxal ; d'ailleurs dans les muscles intoxiqués sa présence a été reconnue.

Acide lactique.

La formation d'acide lactique, qui était considérée par les auteurs jusqu'à ces dernières années comme le phénomène capital de la contraction musculaire, a été beaucoup étudiée. On a cru longtemps que la formation d'acide lactique cessait en même temps que la contraction, mais on s'accorde maintenant à reconnaître qu'une grande partie de l'acide lactique se forme après la fin de la contraction. Un grand nombre de résultats, où ce phénomène n'avait pas été pris en considération, sont donc aujourd'hui sans valeur. Les résultats touchant la formation d'acide lactique sont encore rendus incertains par le fait que deux muscles homologues fournissant le même travail ne produisent pas toujours la même quantité d'acide lactique. Il semble néanmoins établi qu'il n'existe pas de proportionnalité rigoureuse entre la quantité d'acide lactique formé et la valeur du travail mécanique effectué et que peut-être les contractions isométriques déterminent une plus grande formation d'acide lactique que les contractions isotoniques.

Hydrolyse et reformation de l'acide adényl-pyrophosphorique.

Nous avons vu dans le chapitre de la dégradation fermentaire des glucides l'importance de l'acide adényl-pyrophosphorique. Au cours de la contraction musculaire on ne constate pas en général de variation de ce composé, on le voit diminuer cependant après des tétanos très longs ou après des excitations directes du muscle. Les auteurs ont admis que lors de la contraction l'acide adényl-pyrophosphorique s'hydrolyse en partie mais qu'il est susceptible de se resynthétiser avec une grande vitesse, cette faculté de resynthèse étant d'ailleurs facilement supprimée dès que l'intégrité physiologique du tissu est atteinte.

L'hydrolyse de l'acide adényl-pyrophosphorique fournit, comme dans la dégradation fermentaire des glucides, de l'acide inosinique, de l'ammoniaque et de l'acide orthophosphorique, puisque après un grand nombre de contractions on a constaté une diminution de l'acide pyrophosphorique et de l'acide adénylique et une augmentation correspondante de l'ammoniaque. Comme ces phénomènes ne peuvent être constatés qu'après un assez grand nombre de contractions, certains auteurs admettent que dans les conditions normales la resynthèse de l'acide adényl-pyrophosphorique se fait principalement à partir de ses produits d'hydrolyse ; pour d'autres auteurs, au contraire, la réamination de l'acide inosinique en acide adénylique ne se fait jamais aux dépens de l'ammoniaque mais aux dépens des acides aminés, et ces auteurs donnent comme preuve l'accumulation possible d'ammoniaque sans variation des teneurs en adénine et en hypoxanthine. Il est vraisemblable que dans les conditions normales ces deux voies de resynthèse de l'acide adénylique sont utilisées.

★★

On voit donc que la *dégradation des glucides au cours de la contraction musculaire se produit très vraisemblablement de la même manière que lors de la dégradation fermentaire, à ceci près que l'acide créatine-phosphorique dont le rôle n'a pas été mis en évidence dans la dégradation fermentaire joue un rôle capital dans la contraction musculaire*. La voie de dégradation peut être résumée de la façon suivante : *hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique fournissant l'énergie nécessaire à la contraction, formation d'esters hexose-phosphoriques, à partir du glycogène et de l'acide phosphorique provenant de l'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique ; ces esters se transforment ensuite en méthylglyoxal fournissant immédiatement de l'acide lactique. En même temps une certaine quantité d'acide adényl-pyrophosphorique est hydrolysée*. L'énergie libérée par la formation d'acide lactique est utilisée pour la resynthèse partielle de l'acide créatine-phosphorique.

On constate donc à la fin de la phase anaérobie une diminution du glycogène, une augmentation de la teneur en acide lactique et une diminution plus ou moins importante, suivant

la vitesse de leur reformation de l'acide créatine-phosphorique et de l'acide adényl-pyrophosphorique. Les variations de la teneur en orthophosphates seront la résultante des phénomènes d'hydrolyse et de resynthèse de ces composés phosphoriques labiles.

Dans toutes les contractures on constate les mêmes processus chimiques que lors de la contraction du muscle normal : diminution du glycogène, augmentation de l'acide lactique, hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique et de l'acide adényl-pyrophosphorique, augmentation des esters hexoses-phosphoriques, de l'ammoniaque et des orthophosphates.

DEUXIÈME CHAPITRE

La phase aérobie de la dégradation des glucides et phénomènes concomitants.

Tous les phénomènes envisagés jusqu'ici se déroulent sans aucune intervention d'oxygène et la réparation complète du muscle n'est possible qu'en présence d'oxygène ; il faut donc maintenant chercher ce que deviennent les différents produits formés dans la phase anaérobie lorsque les phénomènes d'oxydation entrent en jeu ; on a alors à faire à deux processus : un processus d'oxydation et un processus de resynthèse.

PHÉNOMÈNES D'OXYDATION.

L'étude du processus d'oxydation a surtout été faite par la mesure des échanges respiratoires.

FLETCHER, en 1902, constate une forte augmentation de la production d'acide carbonique lors de la contraction dans l'oxygène d'un muscle isolé. THUNBERG, en 1906-1909, montre que l'augmentation de la consommation d'oxygène persiste un certain temps après la fin des contractions, et PARNAS, en 1915, trouve que la consommation d'oxygène après une série de contractions reste pendant plusieurs heures supérieure à la consommation de repos. MEYERHOF, en 1920, confirme ces résultats et constate que la durée de cette phase de réparation peut dépasser vingt heures. MEYERHOF et SCHULZ, en 1927, ex-

pliquent la longue durée de cette phase de restitution par la faible vitesse de diffusion de l'oxygène à l'intérieur du muscle : on peut calculer en effet, d'après la quantité de chaleur produite par un bref tétanos, que la consommation d'oxygène pendant le travail devrait être trente fois celle du repos, on trouve en fait que la consommation d'oxygène pendant le travail d'un muscle isolé n'est que trois fois celle du repos dans le cas d'un muscle d'un gramme et quatre à cinq fois celle du repos dans le cas d'un muscle de 0,5 grammes.

RESYNTHESE DE GLYCOGENE.

FLETCHER et HOPKINS dès 1906 ont constaté que l'acide lactique accumulé pendant la contraction disparaît en présence d'oxygène. Ce résultat a été confirmé par tous les auteurs.

FLETCHER et HOPKINS envisageaient déjà la possibilité de resynthèse d'une partie de l'acide lactique en hydrates de carbone. Cette hypothèse a été reprise en 1914 par HILL, en 1920 par MEYERHOF et en 1921 par PARNAS. Ces deux derniers auteurs se sont efforcés de prouver la réalité de ce phénomène en mesurant d'une part la consommation d'oxygène dans la phase de réparation, et d'autre part les variations concomitantes de l'acide lactique et des hydrates de carbone. MEYERHOF constate que l'oxygène consommé n'a pu permettre l'oxydation que du tiers ou du quart de l'acide lactique disparu, les deux autres tiers ou les trois autres quarts de l'acide lactique sont retrouvés sous forme d'hydrates de carbone. Le quotient respiratoire est voisin de l'unité au cours de cette phase de réparation.

Afin de mieux fixer les idées, nous reproduisons ci-contre une des expériences de MEYERHOF. On excite par des chocs d'induction deux muscles pendant quinze minutes et on les place ensuite vingt-trois heures dans l'oxygène à 14°.

mgrs de glycogène par gr. de muscle après l'excitation.	3,37
mgrs de glycogène par gr. de muscle après la réparation.	4,75
différence....	1,38
mgrs d'hydrates de carbone inférieurs par gr. de muscle	
après l'excitation	2,01
après la réparation	1,66
différence....	-0,35

Augmentation totale des hydrates de carbone pendant la phase de réparation	1,03
mgrs d'acide lactique par gr. de muscle après l'excitation	2,56
mgrs d'acide lactique par gr. de muscle après la réparation	0,44
mgrs d'acide lactique disparus pendant la phase de réparation	2,12
Consommation totale d'oxygène pendant la phase de réparation	1,20

Cette quantité d'oxygène peut oxyder 1,12 mgrs d'acide lactique ; comme il en disparaît 2,12 mgrs, il doit donc y avoir 1 mgr. d'acide lactique resynthétisé en hydrates de carbone ; l'augmentation constatée des hydrates de carbone est de 1.03 mgrs.

L'énergie nécessaire à cette resynthèse serait fournie soit par la combustion directe de l'acide lactique, soit par la combustion d'une quantité équivalente de sucre.

Ces résultats n'entraînent pas la conviction, vu les quantités très faibles dosées et la longue durée de la phase de réparation. MEYERHOF et SCHULZ ont repris cette question, en 1927, avec des techniques perfectionnées. Ils mesurent sur un muscle la consommation d'oxygène et le travail, et sur un autre, placé dans l'azote, l'accumulation de l'acide lactique et le travail. Les excitations sont prolongées pendant deux heures ; la durée de la phase de réparation du muscle travaillant dans l'oxygène a été limitée à deux heures. Les calculs sont faits en rapportant la consommation d'oxygène et la production d'acide lactique à un même travail. Les auteurs déduisent du chiffre d'oxygène la quantité d'acide lactique oxydé et font le rapport

$$\frac{\text{acide lactique produit}}{\text{acide lactique oxydé}}$$

Ce rapport a les valeurs : 3,85 ; 4,60 ; 5,70 ; 5,0 ; 4,0 ; 5,1 ; (1,83) ; (2,70). Les chiffres de PARNAS de 1921 donnaient pour le même rapport une valeur moyenne de 4,06. Les auteurs concluent donc, en accord avec leurs expériences antérieures, que 3/4 à 5/6 de l'acide lactique produit pendant le travail sont resynthétisés en hydrates de carbone pendant la phase de réparation.

On ne peut admettre comme démontrée la resynthèse de l'acide lactique en hydrate de carbone, puisque les variations des différents corps portent sur des quantités très petites et ont été constatées avec des méthodes de dosage qui prêtent à critique, aussi bien quant à leur exactitude que quant à leur spécificité ; il faut de nombreux témoins dont les compositions peuvent différer d'une façon importante ; il faut que les différents muscles effectuant le même travail produisent la même quantité d'acide lactique, ce qui est rarement réalisé ; de plus on fait les hypothèses qu'il se produit la même quantité d'acide lactique dans un muscle travaillant dans l'oxygène ou dans l'azote et que tout le surplus d'oxygène consommé au cours de la réparation sert uniquement à l'oxydation de l'acide lactique, ces hypothèses ne sont peut-être pas justifiées.

REFORMATION DES COMPOSÉS PHOSPHORIQUES LABILES.

Il existe d'autres modifications chimiques pendant la phase de réparation aérobie, et, en particulier, on constate la resynthèse complète des composés phosphoriques labile hydrolysés au cours de la contraction et resynthétisés en partie pendant la formation anaérobie de l'acide lactique. Ces resyntheses se font avec absorption d'énergie, fournie par les réactions d'oxydation.

La resynthèse totale de l'acide créatine-phosphorique n'est possible que dans l'oxygène et serait complète au bout d'une heure (EGGLETON et EGGLETON, 1927) ; elle serait plus rapide à basse température, plus importante dans l'oxygène que dans l'air, et sa vitesse ne serait pas fonction de la concentration des produits d'hydrolyse (MEYERHOF et NACHMANSON, 1930).

EMBDEN, en 1929, constate en présence d'oxygène la resynthèse de l'acide adényl-pyrophosphorique hydrolysé au cours de la contraction. LOHMANN ne voit jamais cette resynthèse après une hydrolyse importante de l'acide adényl-pyrophosphorique, mais ce désaccord n'est guère surprenant étant donné l'extême fragilité de cette faculté de resynthèse.

Résumé.

Un muscle placé dans l'oxygène montre pendant le travail une consommation d'oxygène et une production d'acide carbonique beaucoup plus importante que pendant le repos. Les échanges respiratoires ne reprennent leur valeur normale que longtemps après la période de travail, et ce fait est dû à la faible vitesse de diffusion de l'oxygène dans un muscle isolé.

L'acide lactique accumulé pendant la période de contraction disparaît petit à petit du muscle placé en présence d'oxygène : une partie de l'acide lactique est oxydée, une autre serait resynthétisée en glycogène, mais sur ce dernier point la certitude ne nous semble pas acquise.

Les acides créatine-phosphorique et adényl-pyrophosphorique hydrolysés en partie pendant la contraction se resynthétisent complètement en présence d'oxygène grâce à l'énergie fournie par les phénomènes d'oxydation.

TROISIÈME CHAPITRE

Rapport entre les phénomènes caloriques et les phénomènes chimiques de la contraction.

Les auteurs se sont efforcés à recouper tous ces résultats d'ordre chimique par des mesures de calorimétrie directe possibles pour des contractions isométriques grâce à la méthode de HARTREE et HILL. L'application de cette méthode a montré que la production de chaleur accompagnant la contraction se fait en deux périodes : la première est concomitante de la secousse musculaire, chaleur initiale, et sa valeur ne dépend pas de la présence ou de l'absence d'oxygène ; la seconde se prolonge plusieurs minutes après la fin de la secousse musculaire et est plus importante dans l'oxygène (chaleur de réparation aérobie) que dans l'azote (chaleur de

réparation anaérobie). Pour serrer les résultats de plus près, on a cherché à relier quantitativement ces diverses productions de chaleur avec les modifications chimiques accompagnant la contraction. Cette liaison quantitative nous semble extrêmement arbitraire pour les raisons suivantes : on ne peut connaître les moments précis où commencent et finissent les différentes modifications chimiques ; on ne connaît d'ailleurs pas les vraies valeurs de ces modifications, puisque les dégradations et les resynthèses s'enchevêtrent constamment ; de plus, pour un tel rapprochement, on doit utiliser les valeurs des chaleurs d'hydrolyse des différents composés déterminées en solution aqueuse pure, et on ne peut les transposer sans correction à un milieu aussi complexe que le tissu musculaire, ce qui fait que les auteurs ayant tenté ce rapprochement ont été obligés de faire intervenir des productions et des absorptions supplémentaires de chaleur qu'ils ont attribuées à l'ionisation et à la désionisation des protéines, mais qui correspondent peut-être à des réactions chimiques que l'on n'a pas encore mises en évidence lors de la contraction musculaire. Enfin dans la majorité des cas on a rapproché la quantité de chaleur dégagée pendant les dix minutes qui suivent un tétanos très bref des modifications chimiques constatées deux ou vingt-trois heures après un nombre très important de contractions. Pour toutes ces raisons nous n'insisterons pas sur cette question.

On peut dire toutefois que la chaleur initiale doit être la résultante des chaleurs d'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique et de l'acide adényl-pyrophosphorique et des chaleurs de formation des esters hexoses-phosphoriques et d'une partie de l'acide lactique ; que la chaleur de réparation anaérobie doit être la résultante de la chaleur de formation de l'autre partie de l'acide lactique et de la chaleur de resynthèse partielle de l'acide créatine-phosphorique ; que la chaleur de réparation aérobie doit être la résultante de la chaleur de combustion de l'acide lactique, de la chaleur de resynthèse des acides créatine-phosphorique et adényl-pyrophosphorique et peut-être de la chaleur de resynthèse d'une partie de l'acide lactique en glycogène.

QUATRIÈME CHAPITRE

Dégradation des lipides et des protides.

On ne trouve dans la littérature moderne que très peu de documents sur l'utilisation possible des lipides et des protides au cours de la contraction musculaire. TAKANE (1926) avait montré que dans le diaphragme de rat la disparition des hydrates de carbone correspondait seulement à 50 % de l'oxygène consommé pendant le repos. OLMSTEDT et HARREY (1927) peuvent encore faire contracter des muscles dont la teneur en hydrates de carbone a été réduite par l'action de l'insuline. OLMSTEDT et COULTHARD (1928) constatent que de tels muscles ne donnent qu'une faible quantité d'acide lactique, et peuvent néanmoins continuer à travailler lorsque tous les glucides ont été utilisés. OCHOA (1930), expérimentant sur des muscles de grenouille très pauvres en glycogène, montre que le travail fourni par ces muscles est beaucoup plus important que ne le permettrait la quantité de glucides qu'ils contiennent. L'augmentation de l'hydrolyse du phosphagène ne rend pas compte de l'énergie totale libérée. Ce résultat est confirmé par MEYERHOF, en 1931, sur des muscles de grenouille ayant une teneur en hydrate de carbone inférieure à 0,3 %.

WINFIELD, en 1915, et CUTHBERTSON, en 1925, ne constatent pas de variation de la teneur en graisses dans des muscles de grenouille excités en présence et en absence d'oxygène.

Il semble donc que, dans les conditions normales, les hydrates de carbone soient bien le combustible préférentiel pour la contraction musculaire. Néanmoins l'utilisation directe des lipides et des protides est à envisager.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- H. K. BARRENSCHEEN, L. FREY et O. RENTHE. — Muskelstarre und Coferment. *Biochem. Zeitschr.* 240, 394, 1931.
G. M. BASTEDO et L. IRVING. — The inorganic phosphorus of frog muscle in relation to lactacidogen and phosphocreatine. *Amer Journ. Physiol.* 86, 505, 1928.
A. BETHE. — Kritische Betrachtungen an einem Wendepunkt der Lehre von der Muskelenergetik. *Naturw.* 18, 678, 1930.

- P. G. BROWN a. E. P. CATHCART. — Die Einwirkung der Arbeit auf den Kreatingehalt des Muskels, d'après Maly's Jahresber. 39, 446, 1909.
- F. COHN. — Über den Einfluss der Muskelarbeit auf den Lactacidogengehalt in der roten und weissen Muskulatur des Kaninchens. Ztschr. f. physiol. Chem. 113, 253, 1921.
- G. EMBDEN, E. SCHMITZ u. P. MEINCKE. — Über den Einfluss der Muskelarbeit auf den Lactacidogengehalt der quergestreiften Muskulatur. Ztschr. f. physiol. Chem. 113, 10, 1921.
- G. EMBDEN. — Chemismus der Muskelkontraktion und Chemie der Muskulatur. Hdbch. d. norm. u. path. Physiol. 8, 369, 1925.
- G. EMBDEN u. H. HABES. — Über chemische und biologische Veränderungen der Muskulatur nach öfters wiederholter faradischer Reizung. I. Ztschr. f. physiol. Chem. 171, 16, 1927.
- G. EMBDEN u. H. JOST. — Über die Spaltung des Lactacidogens bei der Muskelkontraktion. Ztschr. f. physiol. Chem. 179, 24, 1928.
- G. EMBDEN, J. HEFTER u. M. LEHNARTZ. — Untersuchungen über das Verhalten der Pyrophosphorsäure und des Lactacidogens bei der Muskelarbeit. Zeitschr. f. physiol. Chem. 187, 53, 1930.
- G. EMBDEN u. L. NORPOTH. — Über die Einwirkung der Bromessigsäurevergiftung auf die Ammoniakbildung in der Froschmuskulatur. Ztschr. f. physiol. Chem. 201, 105, 1931.
- P. EGGLETON. — The position of phosphorus in the chemical mechanism of muscular contraction. Physiol. Rev. 9, 432, 1929.
- W. FLEISCHMANN. — Über die Verwertung der Oxydationsenergie des Alkohols bei der Muskelarbeit. Biochem. Zeitschr. 219, 7, 1930.
- O. FOLIN a. W. DENIS. — Protein metabolisme from the standpoint of blood and tissue analysis. VII. Journ. of biol. Chem. 17, 493, 1914.
- O. FURTH. — Stoffwechsel des Herzens und des Muskels. Hdbch. d. Bioch. 8, 31, 1923.
- O. FURTH. — Kreatin, Kreatinin. Hdbch. d. Biochem. 8, 627, 1923.
- V. HENRIQUES u. E. LUNDGAARD. — Die milchsäurefreie Muskelkontraktion. Biochem. Zeitschr. 236, 219, 1931.
- A. V. HILL. — Muscular activity, London 1926.
- A. V. HILL. — The revolution in muscle physiology. Physiol. Rev. 12, 56, 1932.
- C. J. C. von HOOGENHUYZE. — Über die Kreatininbildung in den Muskeln beim Tonus und bei der Starre. Maly's Jahresber. 39, 444, 1909.
- J. JAWORSKA. — Ammoniak und Purinkörper bei Wärmestarre des Froschmuskels. Biochem. Zeitschr. 221, 71, 1930.
- L. LAPICQUE. — Les muscles. dans Traité de physiol. norm. et path. Paris, 1929.
- F. LAQUER. — Über die Bildung von Milchsäure und Phosphorsäure im Muskel. I. Ztschr. f. physiol. Chem. 93, 60, 1914.
- E. LEHNARTZ. — Über die nachträgliche Milchsäurebildung beim Tetanus und bei der Zuckung isolierter Froschmuskeln. Zeitschr. f. physiol. Chem. 197, 55, 1931.
- F. LIPMANN u. O. MEYERHOF. — Über die Reaktionänderung des tätigen Muskels. Biochem. Zeitschr. 227, 84, 1930.
- F. LIPMANN. — Über den Tätigkeitsstoffwechsel des fluoridvergifteten Muskels. Biochem. Zeitschr. 227, 110, 1930.
- K. LOHMANN. — Über das Vorkommen und den Umsatz von Pyrophosphat im Muskel. Naturw. 16, 298, 1926.
- K. LOHMANN. — Zerfällt Lactacidogen (Hexosemonphosphorsäure) bei der Muskelkontraktion. Biochem. Zeitschr. 227, 39, 1930.

- L. LUNDSGAARD. — Untersuchungen über Muskelkontraktionen ohne Milchsäurebildung. Biochem. Zeitschr. 217, 162, 1929.
- L. LUNDSGAARD. — Über die Einwirkung der Monoiodessigsäure auf den Spaltungs- und Oxydationsstoffwechsel. Biochem. Zeitschr. 220, 8, 1930.
- L. LUNDSGAARD. — Weitere Untersuchungen über Muskelkontraktionen ohne Milchsäurebildung. Biochem. Zeitschr. 227, 51, 1930.
- L. LUNDSGAARD. — Über die Energetik der anaeroben Muskelkontraktion. Biochem. Zeitschr. 233, 322, 1931.
- G. LUTWAK. — Über den Ammoniakgehalt und die Ammoniakbildung im Muskel und deren Zusammenhang mit Funktions und Zustandsänderung. Biochem. Zeitschr. 235, 485, 1931.
- G. LYDING. — Untersuchungen über den Lactacidogenphosphorsäure und Restphosphorsäuregehalt von Hühner und Taubenmuskeln. Zeitschr. f. physiol. Chem. 113, 223, 1921.
- W. MANICK. — Analyse der durch starke Abkühlung hervorgerufenen Muskelverkürzung Pflüger's Arch. 224, 722, 1930.
- O. MEYERHOF. — Die Energiewandlungen im Muskel. V. Pflüger's Arch. 191, 128, 1921.
- O. MEYERHOF u. K. LOHMANN. — Über den zeitlichen Zusammenhang von Kontraktion und Milchsäurebildung im Muskel. Pflüger's Arch. 210, 790, 1925.
- O. MEYERHOF. — Thermodynamik des Muskels Hdbch. d. norm. u. path. Physiol. 8, 501, 1925.
- O. MEYERHOF. — Synthese des Kohlenhydrats im Muskel, Klin. Woch. 341, 1925.
- O. MEYERHOF u. K. LOHMANN. — Sur les processus au cours de la fatigue musculaire. Bioch. Zeitschr. 178, 128, 1926.
- O. MEYERHOF u. W. SCHULZ. — Über das Verhältnis von Milchsäurebildung und Sauerstoffverbrauch bei der Muskelkontraktion. Biochem. Zeitschr. 217, 547, 1927.
- O. MEYERHOF u. K. LOHMANN. — Über den Ursprung der Kontraktionswärme. Naturw. 15, 1927.
- O. MEYERHOF u. D. NACHMANSOHN. — Neue Beobachtungen über den Umsatz des Phosphagens im Muskel. Naturw. 16, 726, 1928.
- O. MEYERHOF u. J. SURANYI. — Über die Wärmetönungen der chemischen Reaktionsphasen im Muskel. Biochem. Zeitschr. 191, 106, 1927.
- O. MEYERHOF, P. Mc. CULLAGH u. W. SCHULTZ. — Neue Versuche über den kalorischen Quotienten der Milchsäure im Muskel. Pflüger's Arch. 224, 230, 1929.
- O. MEYERHOF u. F. LIPMANN. — Über die Reaktionsänderung des tätigen Muskels im Zusammenhang mit dem Umsatz der Kreatinphosphorsäure. Naturw. 18, 330, 1930.
- O. MEYERHOF, E. LUNDSGAARD u. H. BLASCHKO. — Über die Energetik der Muskelkontraktion bei aufgehobener Milchsäurebildung. Naturw. 18, 787, 1930.
- O. MEYERHOF u. D. NACHMANSOHN. — Über die Synthese der Kreatinphosphorsäure im lebenden Muskel. Biochem. Zeitschr. 222, 1, 1930.
- O. MEYERHOF. — Über die Änderung des osmotischen Drucks des Muskels bei Ermüdung und Starre. Biochem. Zeitschr. 226, 1, 1930.
- O. MEYERHOF, E. LUNDSGAARD u. H. BLASCHKO. — Über die Energetik der Muskelkontraktion bei aufgehobener Milchsäurebildung. Biochem. Zeitschr. 236, 326, 1931.
- O. MEYERHOF u. W. SCHULZ. — Über das Verhältnis von Milchsäurebildung und Kreatinphosphorsäurespaltung bei der anaeroben Tätigkeit des Muskels. Biochem. Zeitschr. 236, 54, 1931.
- O. MEYERHOF. — Über den Kohlenhydratverbrauch bei der aeroben Tätigkeit des Kaltblütermuskels. Biochem. Zeitschr. 237, 427, 1931.

- O. MEYERHOF u. A. GRÖLLMANN. — Weitere Versuche über den Zusammenhang zwischen chemischem Umsatz und osmotischer Druckzunahme im Muskel. *Biochem. Zeitschr.* 241, 23, 1931.
- W. MOZOLOWSKI, T. MANN u. C. LUTWAK. — Über den Ammoniakgehalt und die Ammoniakbildung im Muskel und deren Zusammenhang mit Funktionen und Zustandsänderung. *Biochem. Zeitschr.* 231, 290, 1931.
- D. NACHMANSON. — Über den Zerfall der Kreatinphosphorsäure im Zusammenhang mit der Tätigkeit des Muskels. I. *Biochem. Zeitschr.* 196, 73, 1928.
- D. NACHMANSON. — Über den Zerfall der Kreatinphosphorsäure im Zusammenhang mit der Tätigkeit des Muskels. III. *Biochem. Zeitschr.* 213, 262, 1929.
- D. NACHMANSON. — Über den Zerfall der Kreatinphosphorsäure im Zusammenhang mit der Tätigkeit des Muskels. III. *Biochem. Zeitschr.* 213, 262, 1929.
- L. NORPOTH. — Die Einwirkung der Bromessigsäurevergiftung auf den Phosphokreatinstoffwechsel der Skelettmuskulatur. *Ztschr. f. physiol. Chem.* 201, 133, 1931.
- S. OCHOA. — Über den Tätigkeitsstoffwechsel kohlenhydratarmer Kaltblütermuskeln. *Biochem. Zeitschr.* 227, 116, 1930.
- P. OSTERN. — Über die Ammoniakbildung im Froschherz. *Biochem. Zeitschr.* 228, 401, 1930.
- J. K. PARNAS. — Über den Kohlenhydratstoffwechsel der isolierten Amphibienmuskeln. II. *Biochem. Zeitschr.* 116, 71, 1921.
- J. K. PARNAS u. W. MOZOLOWSKI. — Über den Ammoniakgehalt und die Ammoniakbildung im Muskel und deren Zusammenhang mit Funktion und Zustandsänderung. *Biochem. Zeitschr.* 184, 399, 1927.
- J. K. PARNAS. — Sur le métabolisme du muscle en activité. *C. R. Soc. Biol.* 101, 37, 1929.
- J. K. PARNAS. — Über die Ammoniakbildung im Muskel und ihren Zusammenhang mit Funktions und Zustandsänderung. VI. *Biochem. Zeitschr.* 206, 16, 1929.
- J. K. PARNAS, W. LEWINSKI, J. JAWORSKA u. B. UMSCHWEIF. — Über den Ammoniakgehalt und die Ammoniakbildung im Froschmuskel. VII. *Biochem. Zeitschr.* 228, 366, 1930.
- E. PFLUGER. — *Glycogène. Dict. de physiol. Ch. Richet*, 7, 228, 1907.
- P. ROTHSCILD. — Gilt das Alles-oder Nichts-Gesetz für den Tätigkeitsstoffwechsel von Einzelzuckungen des Muskels? *Biochem. Zeitschr.* 222, 21, 1930.
- A. SCHWARTZ et A. OSCHMANN. — Le taux de l'acide lactique musculaire dans les contractures des animaux empoisonnés par l'acide monobromacétique. *C. R. Soc. Biol.* 92, 169, 1925.
- A. SCHWARTZ. — Le degré de tension et de raccourcissement musculaire dans les contractures des animaux empoisonnés par l'acide monobromacétique. *C. R. Soc. Biol.* 92, 1396, 1925.
- A. SCHWARTZ et A. OSCHMANN. — Recherches sur la créatine musculaire. *C. R. Soc. Biol.* 93, 1645, 1925.
- A. SCHWARTZ et A. OSCHMANN. — Recherches sur la créatine musculaire. *C. R. Soc. Biol.* 93, 1648, 1925.
- L. WACKER. — Physikalische und chemische Vorgänge im überlebenden Muskel als Ursache der Totenstarre. *Biochem. Zeitschr.* 75, 101, 1916.
- L. WACKER. — Vergleichende Untersuchungen über die Suretotenstarre des glykogenhaltigen und die alkalisch oder Erschöpfungstotenstarre des glykogenarmen Muskels. *Biochem. Zeitschr.* 184, 192, 1927.
- S. G. ZONDEK u. F. MATAKAS. — Über Milchsäurebildung und Sauerstoffverbrauch bei der tonischen Kontraktion des quergestreiften Muskels. *Biochem. Zeitschr.* 214, 320, 1929.

Troisième Partie

Les modifications chimiques accompagnant le travail musculaire *in vivo*.

Dès l'instant où l'on étudie les modifications chimiques de la contraction du muscle non plus isolé mais laissé en place dans l'organisme le problème biochimique change de caractère. Il reste toujours à étudier les modifications du muscle lui-même, mais on ne peut plus faire de bilan local, celui-ci se confondant dans le bilan général de l'organisme.

On se trouve donc avoir à étudier, d'une part, les échanges de l'organisme entier : échanges respiratoires, excrétion urinaire, apports alimentaires et à voir comment le travail musculaire les modifie. D'autre part, on devra étudier les modifications de la composition du muscle en prenant en même temps en considération les apports et les sorties qui se font dans le sang et les modifications des organes de réserve au premier rang desquels se place le foie.

Nous exposerons d'abord ce qui a trait au métabolisme général modification des échanges respiratoires et excrétion urinaire, nous verrons ensuite les modifications de la composition du muscle, du sang et du foie.

PREMIER CHAPITRE

Modifications des échanges et du quotient respiratoire au cours du travail musculaire.

Intensité des échanges. — On a constaté depuis longtemps que l'intensité des échanges respiratoires est fortement augmentée pendant le travail, et ne revient à sa valeur normale qu'un certain temps après la fin du travail, ce qui est en parfait accord avec les résultats obtenus sur le travail du muscle isolé.

FURUSAWA, HILL, LONG et LUPTON, en 1924, constatent chez l'homme que la consommation d'oxygène pendant le travail augmente jusqu'à un maximum, fonction de la capacité des systèmes circulatoire et respiratoire. La consommation d'oxygène ne reprend sa valeur de repos qu'un certain temps après un travail musculaire intense, et cette « dette d'oxygène » a pour un individu donné une valeur maximale.

Quotient respiratoire. — L'étude du quotient respiratoire peut permettre de décider si les glucides sont la seule source d'énergie pour la contraction musculaire, comme l'ont admis la majorité des auteurs qui ont étudié les modifications chimiques consécutives au travail d'un muscle isolé. ZUNTZ, HAGEMANN et KATZENSTEIN étudient le quotient respiratoire d'un cheval pendant le travail et trouvent que dans beaucoup d'expériences le quotient respiratoire ne diffère pas de celui du repos. Cependant pour des travaux de longue durée il diminue très souvent, quoique la teneur en glycogène de l'animal n'ait diminué que du quart. Les auteurs calculent, d'après le quotient respiratoire et l'intensité des échanges, qu'au cours d'un travail prolongé il y a d'abord combustion d'une quantité de glycogène quatre fois plus importante que de graisses, puis qu'ensuite la combustion du glycogène ne fournit plus qu'un dix-septième de l'énergie totale dissipée ; pour ces auteurs il y a donc toujours, au cours de la contraction musculaire, combustion de glucides et de lipides, et, si le travail est suffisamment long, la combustion des lipides devient beaucoup plus importante que celle des glucides. DURIG, en 1906, montre qu'au cours d'un travail prolongé le quotient respiratoire diminue jusqu'à 0,7, et que par conséquent il doit y avoir combustion d'autres composés que les glucides. KROGH et LINDHARD, en 1920, constatent que, chez un individu nourri avec des graisses, le quotient respiratoire du travail est plus élevé que celui du repos ; l'inverse se produit pour un individu nourri avec des hydrates de carbone. Le quotient respiratoire reste le même pendant le travail, si pendant le repos il était compris entre 0,8 et 0,9. Ces auteurs concluent que pendant le travail il y a toujours utilisation de glucides et de lipides. Ces mêmes auteurs calculent, d'après l'intensité des échanges et la valeur du quotient respiratoire, que 4,1 Calories provenant

de la combustion des hydrates de carbone permettent la même quantité de travail que 4,6 Calories provenant de la combustion des lipides. FURUSAWA, HILL, LONG et LUPTON (1924) ont montré qu'au cours d'un travail court et intense le quotient respiratoire moyen, travail-réparation, est égal à l'unité, quoique pendant le travail il augmente jusqu'à deux et diminue jusqu'à 0,6 pendant la période de réparation. Les auteurs expliquent l'augmentation du quotient respiratoire au cours du travail par l'hyperélimination d'acide carbonique, due à l'excitation du bulbe par l'acide lactique. Comme le quotient respiratoire moyen est égal à l'unité, les auteurs concluent à une combustion exclusive de glucides pour un travail court et intense. Au contraire, si le travail est prolongé, le quotient respiratoire moyen est inférieur à l'unité, il y a donc combustion de glucides, de lipides et de protides. LUSK, HIMWICH et CASTLE (1927), RAPPORT et RALLI (1928) montrent de même, d'après les quotiens respiratoires observés, l'utilisation des lipides pendant le travail. L'opinion de MEYERHOF, sur l'utilisation exclusive des hydrates de carbone au cours du travail musculaire, ne peut donc pas être admise, et ZUNTZ, dès 1923, combattait cette opinion.

En résumé, il semble donc établi que pour un travail de courte durée il y a surtout combustion d'hydrates de carbone et peut-être aussi combustion d'une faible quantité de lipides, et que pour un travail prolongé il y a toujours combustion de glucides, de lipides et de protides.

DEUXIÈME CHAPITRE

Modifications de l'excrétion urinaire au cours du travail musculaire.

Azote total. — VOIR (1860) et PLÜGER ont montré, sur des animaux maintenus en équilibre azoté, que le travail musculaire déterminait une augmentation de l'excrétion d'azote, donc une utilisation de protides pouvant fournir près du cinquième de l'énergie nécessaire au travail musculaire.

Acide lactique. — Au cours du travail, on constate souvent une élimination urinaire d'acide lactique. RESNITCHENKO et KOSMIN, en 1929, ont montré qu'au cours d'un travail bref cette élimination était beaucoup plus importante qu'au cours d'un travail plus long : un homme après une course d'un kilomètre en cinq minutes voit son élimination urinaire d'acide lactique passer de 4 à 142 mgrs tandis que pour une course de deux kilomètres elle passe seulement de 2 à 20 mgrs.

Phosphates. — PETTENKOFER et VOIT, en 1866, ne constatent pas après un travail une augmentation de l'élimination urinaire des phosphates ; de même HARTMANN, en 1924, après une course en bicyclette fatigante, ne trouve pas d'augmentation de l'excrétion journalière des phosphates ; il y a même diminution dans une première période et augmentation compensatrice dans la période suivante. Ces résultats sont confirmés par KLEITMANN, en 1926. D'autre part, ENGELMANN, en 1871, constate une augmentation de l'élimination urinaire des phosphates après le travail, et il est confirmé par EMBDEN et GRAFE, en 1921. WILSON et ses collaborateurs, en 1925, HAVARD et REY, en 1926, puis RESNITCHENKO et KOSMIN, en 1929, montrent qu'après un travail court et intense l'excrétion urinaire des phosphates augmente, tandis que pour des travaux plus longs on ne peut mettre en évidence aucune variation régulière de l'excrétion urinaire des phosphates.

Créatine. — Après des efforts musculaires prolongés il y a une courte période d'hyperexcrétion de créatine qui est suivie pendant le repos d'une diminution compensatrice, de telle sorte que le travail musculaire n'a en définitive aucune répercussion sur l'élimination journalière de la créatine. BRENTANO, en 1930, constate que la diminution du glycogène musculaire, sous quelque cause que ce soit, est toujours accompagnée d'hypercréatinurie.

En résumé, il semble qu'il y ait participation des protides à la contraction musculaire et que dans certains cas cette participation puisse être très importante.

L'excrétion urinaire est très différente dans le cas d'un travail court et intense et dans le cas d'un travail prolongé ; dans le premier cas on peut observer une élimination importante

d'acide lactique, de phosphates et de créatine, dans le second cas au contraire les mécanismes régulateurs entrent en jeu et les éliminations deviennent à peu près normales.

TROISIEME CHAPITRE

Modifications de la composition du muscle au cours du travail musculaire.

Nous ne donnerons pas ici la bibliographie complète sur les modifications chimiques accompagnant le travail musculaire *in vivo* ; nous nous bornerons simplement à citer quelques données essentielles.

Glycogène. — On sait, depuis Cl. BERNARD, que la contraction s'accompagne d'une diminution du glycogène musculaire. Ce fait a été encore confirmé récemment par BEATTIE et MILROY (1925-1926), par IRVING (1928), etc. Les expériences quantitatives à ce sujet sont rendues difficiles par le fait que deux muscles symétriques n'ont pas toujours exactement la même teneur en glycogène : ce fait, sur lequel PFLÜGER avait déjà insisté, est encore pleinement confirmé par PEYER, en 1928.

D'un autre côté, EMBDEN et HABS, en 1926, ont montré qu'un muscle entraîné a une teneur en glycogène plus élevée qu'un muscle normal.

Acide lactique. — Si les résultats acquis sur la contraction du muscle isolé sont transposables au travail musculaire d'un animal, la diminution du glycogène doit être accompagnée d'une augmentation de la teneur en acide lactique. Cependant, EMBDEN, SCHMITZ et MEINCKE, en 1921, ne constatent pas toujours une augmentation de la teneur en acide lactique dans des muscles de chien ou de lapin ayant travaillé.

EMBDEN et JOST, en 1925, excitent des muscles de grenouille à travers la peau ; ils ne constatent pas de différence de teneur en acide lactique entre la patte au repos et la patte excitée. MEYERHOF et MEIER, en 1924, trouvent, au contraire, une forte augmentation de la teneur en acide lactique des muscles qui se sont contractés et qui ont été prélevés sur l'animal à la fin

du travail. BEATTIE et MILROY, en 1925-1926, notent de même une forte augmentation de la teneur en acide lactique dans le muscle qui vient de se contracter. IRVING, en 1928, constate dans certains cas une forte augmentation de l'acide lactique dans les muscles excités d'un chat décérébré. PALLADIN, PALLADINA et PERSOWA, en 1931, trouvent de même dans le muscle de lapin excité *in vivo* une forte augmentation de l'acide lactique : toutefois, dans un muscle de lapin entraîné, ils ne constatent pas de variation de la concentration en acide lactique après le travail.

Ces résultats contradictoires peuvent trouver une explication soit dans une anaérobiose partielle des muscles pendant la contraction, soit dans la combustion immédiate et *in situ* de l'acide lactique, soit encore dans l'entraînement de l'acide lactique par le sang circulant.

Composés phosphoriques. — CUTHBERTSON, en 1925, excite un groupe de muscles d'un chat décérébré, ses résultats sont irréguliers ; il constate néanmoins une augmentation assez constante de la teneur en orthophosphates après les excitations ; cette augmentation peut aller jusqu'à 34 % sans qu'il y ait de variation notable du phosphore total du muscle. EMBDEN et JOST, en 1925, dans un muscle de grenouille excité au travers de la peau ne constatent pas d'augmentation de la teneur en orthophosphates ; BEATTIE et MILROY (1925-1926), au contraire, en observent une sur des muscles de chien ayant travaillé. Ces résultats contradictoires sont dus au fait que les déterminations des orthophosphates par tous ces auteurs ne sont pas correctes, puisqu'elles ont été faites à une époque où l'on ignorait encore l'existence de l'acide créatine-phosphorique.

Le dosage séparé des orthophosphates et de l'acide créatine-phosphorique n'a été fait que par quelques auteurs. FISKE et SUBBAROW calculent que, dans un muscle normal, tout l'acide orthophosphorique peut être sous forme d'acide créatine-phosphorique, puisqu'il existerait encore dans ce cas 30 mgrs de créatine libre dans 100 grs de tissus ; en fait, ils n'ont jamais pu trouver une teneur en créatine libre inférieure à 140 mgrs.

DAVENPORT, DIXON et RANSON, en 1929, anesthésient des chiens à l'amytal et excitent un groupe de muscles d'une façon inter-

millente, pendant une période variant de deux heures et demie à quatre heures ; ils ne constatent aucune variation des teneurs en orthophosphates et en acides créatine-phosphorique et adényl-pyrophosphorique. FISKE et SUBBAROW, en 1929, notent que la teneur en orthophosphates et en acide créatine-phosphorique peut varier entre deux muscles homologues. En arrêtant la circulation dans un groupe de muscles, ils constatent une disparition de l'acide créatine-phosphorique et une augmentation non compensatrice des orthophosphates. Dans des muscles téтанisés, la circulation restant intacte, l'augmentation des orthophosphates est progressive, ainsi que la disparition de l'acide créatine-phosphorique, mais ici encore l'augmentation des orthophosphates n'est pas compensatrice. En laissant les muscles se reposer *in situ* après le travail, les auteurs assistent à une resynthèse partielle de l'acide créatine-phosphorique et à une diminution des orthophosphates. PALLADIN. PALLADINA et PERSOWA, en 1931, obtiennent les mêmes résultats dans des muscles de lapin excités *in vivo*. Si l'animal est entraîné, les contractions provoquent de fortes augmentations des orthophosphates et apparemment pas de variation de l'acide créatine-phosphorique. Mais ce dernier résultat ne peut être interprété, puisque par l'entraînement la teneur en acide créatine-phosphorique augmente dans le muscle. PALLADIN et FERDMANN, en 1928, avaient déjà montré l'augmentation de la teneur en créatine d'un muscle entraîné ; cette augmentation disparaissant d'ailleurs si l'on cesse l'entraînement.

Lipides. — On ne connaît rien sur les produits intermédiaires de la dégradation des lipides et leur utilisation au cours de la contraction, prouvée par les valeurs du quotient respiratoire. n'a jamais pu être mise en évidence par l'analyse chimique. LEATHES, en 1906, n'a pu montrer la consommation des lipides dans un muscle dont le nerf était téтанisé pendant plusieurs heures. De même CUTHBERTSON, en 1925, n'a trouvé ni utilisation des graisses, ni variation du phosphore lipidique lors de la contraction des muscles d'un chat décérébré.

En résumé, on voit qu'on ne possède sur les modifications chimiques du muscle se contractant *in situ* que des indications fragmentaires, peu nombreuses et souvent contradictoires.

Il est bien établi que le glycogène musculaire diminue pendant le travail, mais c'est le seul point qui ne soit pas controversé.

Certains trouvent régulièrement une accumulation d'acide lactique, d'autres ne la constatent que rarement.

Pour ce qui est des composés phosphoriques, les résultats des auteurs sont tout aussi différents : certains trouvent une augmentation de teneur en orthophosphates et une diminution des acides créatine-phosphorique et adényl-pyrophosphorique, d'autres ne constatent jamais ces modifications même après un travail musculaire prolongé.

Enfin, on n'a jamais pu prouver directement l'utilisation des lipides musculaires au cours de la contraction.

QUATRIÈME CHAPITRE

Modifications de la composition du sang.

Oxygène et glucose. — CL. BERNARD, en 1877, montre que le sang veineux est plus pauvre en sucre que le sang artériel (1). Ce résultat est contesté par PAVY (1894) qui ne trouve que des différences de 3 ‰. PFLÜGER admet que ce sont les mouvements de l'animal qui permettaient à BERNARD de voir ces différences nettes.

CHAUVEAU et KAUFMANN, en 1886, mesurent le débit sanguin ainsi que la teneur en oxygène, en acide carbonique et en glucose du sang artériel et veineux du masséter et du releveur de la lèvre supérieure du cheval. Si ces muscles sont en repos, on ne trouve pas de relation entre la consommation d'oxygène et la diminution du glucose. Au cours du travail les consommations d'oxygène et de sucre augmentent beaucoup et on trouve une correspondance presque parfaite entre les deux. VERZAR, en 1912, étudie la consommation d'oxygène par la méthode de HALDANE sur le gastrocnémien de chats narcotisés. Il confirme les résultats de CHAUVEAU et KAUFMANN et note que la surconsommation d'oxygène se maintient un certain temps

(1) On voit souvent au cours du travail une hyperglycémie importante : nous n'insisterons pas sur ce fait qui a été surtout étudié dans le but d'éclaircir les mécanismes régulateurs de la glycémie.

après la fin des contractions. Nouvelle confirmation par BARCROFT et KATO, en 1915.

Acide lactique. — HILL, LONG et LUPTON, en 1924, constatent chez l'homme une augmentation de la teneur en acide lactique du sang dès le début du travail musculaire ; cette teneur revient à la normale 30 à 50 minutes après la fin du travail ; ces auteurs ont mis en parallèle cette accumulation d'acide lactique et « la dette d'oxygène ». BARR et HIMWICH, en 1923, trouvent que chez l'homme le sang veineux provenant d'un muscle au travail diminue sa teneur en acide lactique en passant par des muscles en repos. HIMWICH, KOSKOFF et NAHUN (1929) montrent que la teneur en acide lactique du sang est plus forte après passage dans un muscle en activité ; mais ces augmentations de teneurs ne semblent pas en rapport avec l'intensité du travail. CORDIER et MAGNE (1929) ainsi que GOLLWITZER-MEIER et SIMONSOHN (1929) constatent que la teneur du sang en acide lactique est encore fortement au-dessus de la normale 22 minutes après la fin du travail, alors que la consommation d'oxygène est revenue à la normale 6 à 7 minutes après la cessation des contractions.

Composés azotés. — On trouve normalement de l'ammoniaque dans le sang (PARNAS). Le tissu musculaire n'est pas le seul territoire qui peut donner naissance à cet ammoniaque. Toutefois, MOZOLOWSKI et LEWINSKI (1927) montrent l'augmentation de la teneur en ammoniaque du sang veineux de l'homme après le travail. Nous ne faisons que signaler les expériences de BLISS, d'après lesquelles l'ammoniaque libéré se transformerait en amide avec le constituant protidiques du sang.

MANN et MAGATH ont constaté que chez un animal hépatectomisé l'urée du sang n'augmente jamais, ils admettent que le foie est le seul organe susceptible de donner naissance à l'urée.

Composés phosphoriques. — CUTHBERTSON, en 1925, constate une augmentation de la teneur en orthophosphates du sang après un travail.

Lipides. — Enfin, LAFON, en 1913, montre que le sang veineux provenant d'un muscle au travail a une teneur en graisses plus faible que le sang artériel.

En résumé, au cours du travail l'analyse du sang montre une augmentation de la consommation de glucose et de la consommation d'oxygène, cette dernière augmentation se maintient un certain temps après la fin des contractions. La teneur en acide lactique du sang augmente dès le début du travail musculaire, et revient lentement à la normale après la fin du travail ; on a rapproché cette accumulation d'acide lactique de la « dette d'oxygène » ; mais il ne semble pas y avoir de parallélisme entre ces deux phénomènes. De même, l'augmentation de teneur en acide lactique du sang ne semble pas être en rapport avec l'intensité du travail.

CINQUIÈME CHAPITRE

Modifications de la composition du foie.

Glucides. — Cl. BERNARD a montré que la teneur en glycogène du foie diminue au cours du travail. Nous n'insisterons pas davantage sur ce phénomène.

Plusieurs auteurs ont envisagé la possibilité de resynthèse de l'acide lactique en glycogène dans le foie. Il semble résulter des expériences de perfusion de ROHMANN (1886), de PARNAS et BAER (1912) et des expériences faites par injection d'acide lactique de CORI et CORI (1928) que le foie est capable de transformer l'acide lactique en glycogène ; la même conclusion peut être tirée des expériences de GEIGER (1930), où l'augmentation de l'acide lactique du sang est provoquée par des injections d'adrénaline. En accord avec ceci, HIMWICH, KOSKOFF et NAHON, dosant l'acide lactique du sang porte et cave d'un animal au travail, trouvent dans la majorité des cas que la teneur du sang en acide lactique diminue par le passage dans le foie.

CORDIER et MAGNE ont montré que chez le chien hépatectomisé l'acide lactique du sang après un travail intense se maintenait à sa valeur maximale.

D'autres auteurs, comme BARRENSCHEEX, en 1913, ne peuvent pas mettre en évidence la resynthèse de l'acide lactique en glycogène dans le foie. D'autre part, EGGLETON et EVANS (1931), AUBEL, GAYET et KHOUVINE (1931) montrent qu'on peut assister

chez les animaux, dont le foie est mis en dehors de la circulation, à une disparition rapide de l'acide lactique mis en liberté dans le sang à la suite de contractions musculaires.

On est donc en présence de résultats contradictoires : pour les uns la resynthèse de l'acide lactique en glycogène se ferait uniquement dans le foie, pour les autres cette resynthèse pourrait s'effectuer dans d'autres tissus. La resynthèse dans l'organisme de l'acide lactique en glucose semble toutefois possible puisque chez un chien dépancréaté et phloridziné on retrouve l'acide lactique injecté quantitativement sous forme de sucre dans l'urine (EMBDEN et SALOMON, LUSK et MENDEL).

Lipides. — A notre connaissance, on n'a jamais étudié le rôle du foie dans le métabolisme des lipides au cours de la contraction musculaire.

Nous avons vu qu'on doit envisager la participation des lipides à la contraction musculaire. On a attribué de tout temps un rôle important au foie dans le métabolisme des graisses. Chaque fois qu'on a constaté une mobilisation de lipides, on a constaté en même temps une augmentation parallèle de la teneur en graisses du foie, et les graisses, ainsi mobilisées des dépôts du tissu cellulaire sous-cutané (LEBEDEW), subissent des modifications dans le foie et en particulier augmentent toujours leur indice d'iode (LEATHES et MEYER-WEDELL (1909), HARTLEY (1909), RAPER (1913). Dans tous les types de mobilisation de graisses, on a montré l'augmentation de la teneur en phosphore lipidique du foie ; animaux réagissant au refroidissement et au réchauffement (MAYER et SCHAEFFER, 1913), jeûne (MAYER et SCHAEFFER, 1913, CAHN et BONOT, 1926), absorption de graisses (ARTOM, 1931), etc.

RESUME

On ne possède que fort peu de données sur les modifications chimiques accompagnant le travail musculaire *in vivo*. Les seuls points bien établis sont les suivants :

Pendant le travail on constate une augmentation des échanges respiratoires qui ne reprennent leur valeur normale qu'un certain temps après la cessation du travail. Les valeurs

du quotient respiratoire indiquent que pour les travaux courts et dans le cas d'un organisme riche en hydrates de carbone les glucides sont le combustible le plus important et que pour des travaux longs l'utilisation des lipides prend la place prépondérante.

Les glycogènes musculaires et hépatiques sont utilisés pendant la contraction.

L'acide lactique formé pendant les contractions passe en partie dans le sang et pour les travaux très intenses on en trouve des quantités notables dans l'urine. La resynthèse de l'acide lactique semble possible dans le foie et dans le muscle mais on ne saurait pas à l'heure actuelle sur quelles quantités ce phénomène de resynthèse peut jouer chez un animal normal.

Au cours de travaux courts et intenses on assiste à une augmentation de l'élimination urinaire des phosphates et de la créatine. On ne retrouve pas ces phénomènes pour des travaux longs.

Vu les résultats divergents des auteurs, on ne peut être affirmatif sur les autres points : il se peut que l'acide créatine-phosphorique diminue au cours des contractions et que les orthophosphates augmentent. La resynthèse de l'acide créatine-phosphorique a été constatée par un auteur.

L'utilisation des lipides ou des protides au cours de la contraction n'a jamais pu être montrée directement.

★ ★

Conclusions générales

Malgré le travail considérable accompli ces dernières années sur la biochimie du muscle, travail dont les pages précédentes ne donnent qu'un aperçu très résumé, nous voyons qu'il reste bien des incertitudes sur les processus chimiques qui sont corrélatifs du travail musculaire *in vivo*.

La discipline qui a guidé cet ensemble de recherches a été très féconde, mais il ne faut pas se cacher qu'elle est dange-reuse. Tracer d'abord le cadre général de la dégradation des glucides en étudiant les solutions de ferments et transposer

ensuite ce cadre à l'étude de la contraction est une méthode qui s'est montrée utile ; on peut dire même que la connaissance des premiers stades de l'attaque des glucides et des phénomènes concomitants du début de cette attaque n'aurait pas été possible, si on ne les avait pas tout d'abord dégagés de l'étude de la fermentation.

Les inconvénients de cette méthode sont graves : tout d'abord elle a attiré presque exclusivement l'attention sur la dégradation des glucides et on a négligé pratiquement la participation des lipides et des protides au cours de la contraction musculaire. Un autre danger de cette méthode est qu'elle semble aller du simple au complexe et qu'on admet implicitement que dans les phénomènes complexes on va retrouver les conditions dans lesquelles se passaient les phénomènes les plus simples. Ainsi on admettra que le système fermentaire du muscle fonctionnera dans le muscle intact avec les mêmes modalités que dans un extrait fermentaire ; que ce qu'on aura acquis sur le muscle isolé sera transposable sans modifications au muscle travaillant dans l'organisme intact. Ce danger n'est pas une hypothèse. Une grande partie des incertitudes et des polémiques actuelles tient précisément à ce qu'on a voulu appliquer immédiatement au travail musculaire de l'animal et à l'animal supérieur ce qu'on avait acquis sur le muscle isolé de la grenouille. Il suffit de poser la question pour voir que ce n'est que par une abstraction, qui n'est pas légitime dès qu'on opère sur l'animal, qu'on sépare nettement une phase anaérobie d'une phase aérobie ; que le ravitaillement en oxygène est complètement différent dans le muscle *in situ* et dans le muscle isolé ; que les accumulations de substances de déchet ne peuvent pas y avoir le même caractère ; et que ce phénomène fondamental le retour à l'état initial après le travail ne peut pas être le même dans un muscle isolé et dans un organisme.

Néanmoins cette méthode de travail, à condition qu'on n'en force pas l'emploi, est extrêmement utile et dans certains cas indispensable. Sans elle, en effet, nous ne disposerions que des analyses faites aux différents moments du travail, et à cause de l'intrication de tous les phénomènes nous ne pourrions nous faire une idée des processus biochimiques qui accompagnent la contraction.

Un certain nombre de méthodes particulières se sont montrées fécondes dans l'étude du travail musculaire, comme elles l'avaient été dans l'étude des fermentations ; nous songeons ici aux méthodes d'arrêt et d'interception. L'arrêt du processus de dégradation par des poisons est un artifice qui a été d'une très grande utilité : par exemple, c'est uniquement parce qu'on a intoxiqué des muscles au moyen de fluorures ou d'acides mono-halogène-acétiques qu'on a pu montrer indubitablement que le premier phénomène chimique de la contraction est l'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique.

En examinant d'ensemble les résultats on constate d'abord qu'en ce qui concerne le matériel énergétique on a quelques raisons de croire que les lipides et les protides interviennent et dans certains cas au moins autant que les glucides ; mais on sait très peu de choses sur leur participation. La grande partie de nos connaissances porte sur les glucides.

Le fait bien mis en évidence dans ces dernières années est qu'en même temps que se dégradent dans le muscle les glucides de réserve toute une série de phénomènes concomitants apparaissent obligatoirement. La dégradation des glucides ne semble possible que s'il se fait en même temps un certain remaniement de composés phosphoriques.

Le glucide de réserve du muscle est le glycogène, est-il directement attaqué ou l'attaque commence-t-elle d'abord par l'hydrolyse en glucose ? Le premier stade de la dégradation qu'on puisse saisir est la formation d'esters hexose-phosphoriques, on voit ensuite l'hydrolyse de ces esters. Se fait-il à ce moment du méthylglyoxal ? La question est encore en suspens. On constate la formation d'acide lactique et, en présence d'oxygène, la formation finale d'acide carbonique.

Tout au début de l'attaque, et probablement comme premier phénomène, se produit l'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique. Plus tard la dégradation des glucides semble s'accompagner obligatoirement de l'hydrolyse de l'acide adényl-pyrophosphorique.

En outre de ces phénomènes de dégradations on a l'indication de l'existence d'un certain nombre de synthèses : resynthèse de l'acide créatine-phosphorique, de l'acide adényl-

pyrophosphorique et peut être de glycogène à partir de l'acide lactique.

Tel est le schéma général de la dégradation des glucides qui se dégage de ces recherches. Quelle est sa solidité ? et comment convient-il de l'appliquer aux différents cas où on a étudié le muscle ?

Si on ne considère que les phénomènes produits dans les solutions de ferments extraits du muscle, solutions de ferments qui contiennent obligatoirement des phosphates, un sel de magnésium et de l'acide adényl-pyrophosphorique, le passage des glucides jusqu'à l'acide lactique semble bien se faire suivant le schéma indiqué.

Dans les jus de presse et dans le muscle découpé on peut saisir la présence des différents composés intermédiaires dont nous avons parlé ainsi que les phénomènes d'hydrolyse qu'on obtient sur un système fermentaire. Mais dans ce cas déjà, on peut dire qu'il est pratiquement impossible d'établir avec certitude l'enchaînement des différentes réactions.

Le cas du muscle isolé est très semblable à celui du jus de presse, ce qui tend à prouver que le système fermentaire y est bien actif et qu'il est aussi responsable de la dégradation des glucides. On a pu en effet isoler les composés intermédiaires déjà connus. L'étude du muscle isolé a montré l'existence d'une phase d'oxydation qui ne se produit pas dans le jus de presse.

De cet ensemble de données que peut-on tirer au sujet des processus se déroulant au cours de la contraction musculaire ? Il est très vraisemblable que dans ce cas la dégradation des glucides se fait encore suivant le schéma général qui vient d'être dégagé, mais il faut tout de suite faire remarquer que nos connaissances sur la chimie de la contraction proviennent exclusivement des recherches faites sur la contraction du muscle isolé. Le fait saillant qu'on a pu en dégager est que le premier phénomène chimique de la contraction est l'hydrolyse de l'acide créatine-phosphorique. Du glycogène disparaît et il est vraisemblable qu'il y a formation provisoire d'esters hexose-phosphoriques puis hydrolyse de ces esters en acide lactique. En absence d'oxygène cet acide lactique s'accumule.

il disparaît en présence d'oxygène en même temps qu'il se forme de l'acide carbonique.

L'acide créatine-phosphorique se reforme en partie immédiatement après son hydrolyse, l'énergie nécessaire à cette resynthèse devant être fournie par la dégradation du glycogène en acide lactique. Dans certaines conditions on constate, tout comme dans les solutions de ferments, l'hydrolyse de l'acide adényl-pyrophosphorique et certains auteurs admettent que ce composé est resynthétisé lui aussi aussitôt après son hydrolyse si l'intégrité physiologique du muscle est respectée.

On voit donc que le mécanisme de la dégradation des glucides au cours de la contraction musculaire ne paraît pas différer essentiellement de ce qu'il est dans les solutions de ferments, à ceci près que l'acide créatine-phosphorique dont le rôle possible a été complètement négligé dans les solutions de ferments prend ici la place prépondérante.

Toutes ces notions n'ont naturellement d'intérêt que si elles peuvent être appliquées au cas du muscle travaillant dans l'organisme et particulièrement du muscle de l'animal supérieur. Or il se trouve que c'est la question sur laquelle nous sommes de beaucoup le moins renseignés. Que savons-nous en effet des processus biochimiques qui se déroulent dans ce cas ? En ce qui concerne même la composition du muscle au repos nous n'avons que des données fragmentaires qu'il est difficile de rapprocher les unes des autres. Nous connaissons l'existence dans le muscle de mammifère d'un très grand nombre de corps mais on n'a jamais déterminé *sur un seul et même* muscle leurs proportions relatives. Quant à leurs variations au cours de la contraction aucune recherche systématique n'a été poursuivie. Les seuls faits bien établis sont la disparition du glycogène, l'augmentation de consommation du sucre sanguin et l'augmentation des échanges respiratoires au cours du travail. Les quelques autres faits signalés ne sont point certains car les résultats des recherches très peu nombreuses sont contradictoires.

Quant au retentissement du travail musculaire sur la composition chimique de l'organisme, il nous est extrêmement mal connu. Un seul fait est encore ici bien établi : la diminution du glycogène hépatique.

Une étude systématique des phénomènes biochimiques qui accompagnent la contraction musculaire chez l'animal supérieur est donc absolument nécessaire.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- C. ARTOM. — Les lipides du foie au cours de l'absorption d'un repas très riche en graisses. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 13, 978, 1931.
- A. V. ARVAY u. LEUGYEL. — Die Milchsäurebildung bei Muskelarbeit nach Entfernung der Nebennieren. *Biochem. Zeitschr.* 239, 128, 1931.
- E. AUBEL, R. GAYET et Y. KHOUVINE. — Disparition de l'acide lactique libéré au cours du travail musculaire chez les animaux hépatectomisés. *Ann. de Physiol. et Physic. Biol.* 7, 302, 1931.
- F. BEATTIE a. T. H. MILROY. — The role of the phosphates in carbohydrate metabolism in skeletal muscle. *Journ. of Physiol.* 60, 378, 1925.
- St. R. BENEDICT a. E. OSTERBERG. — Studies in creatine and creatinine metabolism. *Journ. of Biol. Chem.* 61, 229, 1923.
- S. BLISS. — The amide nitrogen of blood. III. *Journ. of Biol. Chem.* 81, 137, 1928.
- M. BURGER. — Der Kreatin-Kreatininstoffwechsel des Menschen und seine Störungen. *Klin. Woch.* 1, 33, 1923.
- D. BURNS. — On the precursor of creatine in chick muscle. *The Bioch. Journ.* 10, 263, 1916.
- Th. CAHN et A. BONOT. — Variations des équilibres cellul. II. Le jeûne. *Ann. de Physiol. et Physic. Biol.* 4, 453, 1928.
- W. CASPARI et E. STILLING. — Der Eiweisstoffwechsel. *Hdbch. d. Biochem.* 8, 636, 1923.
- E. P. CATHCART. — The influence of carbohydrates and fats on protein metabolism. *Journ. of Physiol.* 39, 311, 1910.
- D. CORDIER et H. MAGNE. — Sur le métabolisme des hydrates de carbone au cours du travail musculaire. *C. R. Soc. Biol.* 102, 899, 1929.
- C. F. CORI a. G. T. CORI. — Glycogen formation in the liver from d- and l-lactic acid. *Journ. of Biol. Chem.* 81, 389, 1928.
- D. P. CUTHBERTSON. — The distribution of phosphorus and fat in the resting and fatigued muscle of the cat. *The Bioch. Journ.* 19, 896, 1925.
- H. A. DAVENPORT, H. K. DAVENPORT a. S. W. RANSON. — Chemical studies of muscle contracture III. *Journ. of Biol. Chem.* 82, 499, 1929.
- H. A. DAVENPORT, H. H. DIXON a. S. W. RANSON. — Muscle phosphorus. III. *Journ. of Biol. Chem.* 83, 741, 1928.
- H. A. DAVENPORT, H. K. DAVENPORT a. S. W. RANSON. — Chemical studies of muscle contracture. *Journ. of Biol. Chem.* 87, 295, 1930.
- H. H. DIXON, H. A. DAVENPORT a. S. W. RANSON. — Chemical studies of muscle contracture. II. *Journ. of Biol. Chem.* 81, 61, 1929.
- FURUSAWA K., A. V. HILL, C. LONG a. H. LUPTON. — Muscular exercise, lactic acid and the supply and utilization of oxygen. VII/VIII, *Proc. Roy. Soc. B.* 97, 1924.
- H. Chr. GEELMUYDEN. — Über einige Fragen und Aufgaben der Diabetesforschung nebst Richtlinien einer stoffwechsel-physiologischen Theorie des Diabetes mellitus. *Erg. der Physiol.* 30, 1, 1930.
- E. GEIGER. — Mobilisierung des Muskelglykogens durch Adrenalin und die Resynthese der Muskelmilchsäure in der Leber. *Biochem. Zeitschr.* 223, 190, 1930.
- K. GOLLWITZER-MEIER u. E. SIMONSON. — Über die Beziehungen zwischen Sauerstoffverbrauch und Milchsäurebeseitigung nach körperlicher Arbeit. *Proc. XIII. Intern. Physiol. Congr.* 1929.

- H. E. HIMWICH, J. D. KOSKOFF a N. H. NAHUM. — Studies in carbohydrate-metabolism. I. Journ. of Biol. Chem. 85, 571, 1929.
- M. HINGLAIS. — Contribution à l'étude de la répartition du phosphore dans les organes des vertébrés. Thèse de Paris, 1928.
- L. IRVING. — Phosphoric acid changes in worked mammalian muscle Am. Journ. of Physiol. 83, 395, 1928.
- A. KLISIECKI. — Über Ammoniakgehalt und Ammoniakbildung im Blute. V. Biochem. Zeitschr. 172, 442, 1926.
- A. KLISIECKI, W. MOZOLOWSKI u. M. TAUBENHAUS. — Über Ammoniakgehalt und Ammoniakbildung im Blute. VII. Biochem. Zeitschr. 181, 80, 1927.
- E. LAMBLING. — Précis de Biochimie, Paris, 1921.
- J. B. LEATHES a. H. S. RAPER. — The fats. London, 1925.
- H. MAC LEAN. — Lecithin and allied substances, London 1918.
- J. J. R. MACLEOD. — Der Brennstoff des Lebens. Erg. der Physiol. 30, 408, 1930.
- J. C. MANN u. Th. B. MAGATH. — Die Wirkungen der totalen Leberextirpation. Erg. der Physiol. 23, 212, 1924.
- T. MASAYAMA u. O. RIESSER. — Über die Beziehungen des Glykogens zu Kreatin und Kreatinphosphorsäure im Kaninchenmuskel. Biochem. Zeitschr. 234, 323, 1931.
- A. MAYER et G. SCHAEFFER. — Recherches sur la teneur des tissus en lipoides. II. Journ. de Physiol. et de Path. Gén. 15, 510, 1913.
- A. MAYER et G. SCHAEFFER. — Recherches sur la teneur des tissus en lipoides. III. Journ. de Physiol. et de Path. Gén. 15, 773, 1913.
- E. MELLANBY. — Creatinine and creatinine. Journ. of Physiol. 36, 447, 1908.
- W. MOZOLOWSKI u. M. TAUBENHAUS. — Über Ammoniakgehalt und Ammoniakbildung im Blute. VIII. Biochem. Zeitschr. 181, 85, 1927.
- V. C. MYERS a. M. FINE. — The influence of carbohydrate feeding upon the creatine content of muscle. Journ. of Biol. Chem. 15, 305, 1913.
- A. PALLADIN u. D. FERDMANN. — Über den Einfluss des Trainings der Muskeln auf ihren Kreatingehalt. Ztschr. f. Physiol. Chem. 174, 284, 1928.
- A. PALLADIN, L. PALLADINA u. E. PERSOWA. — Zur Biochemie der Ermüdung. I. Biochem. Zeitschr. 236, 248, 1931.
- J. K. PARNAS u. A. KLISIECKI. — Über Ammoniakgehalt und Ammoniakbildung im Blute IV. Biochem. Zeitschr. 169, 255, 1926.
- J. K. PARNAS u. A. KLISIECKI. — Über den Ammoniakgehalt und die Ammoniakbildung im Blute. VI. Biochem. Zeitschr. 173, 224, 1926.
- G. PEYER. — Der Gehalt der Kaninchenorgane an reduzierender Substanz bei verschiedenem Blutzuckerspiegel. Biochem. Zeitschr. 206, 1, 1928.
- F. RATHERY, S. GIBERT et Y. LAURENT. — Etude sur la glycogénèse. Bull. Soc. Chim. Biol. 14, 327, 1932.
- M. L. RESNITSCHENKO u. N. P. KOSMIN. — Über die Ausscheidung von Säure im Harn bei der Arbeit. IV. Biochem. Zeitschr. 215, 26, 1929.
- G. ROSENFELD. — Fettbildung. Erg. der Physiol. 1, 1, 1903.
- G. ROSENFELD. — Fragen der pathologischen Fettbildung. I. Biochem. Zeitschr. 209, 312, 1929.
- W. SCHULZ. — Der Verlauf der Kreatininausscheidung im Harn des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Einflusses der Muskelarbeit. Pflüger's Arch. 186, 126, 1921.
- E. F. TERROINE et J. WEILL. — Indices lipocytiques des tissus au cours d'états physiologiques variés. I. Journ. de Physiol. et de Path. Gén. 15, 459, 1913.
- W. H. THOMSON. — The metabolism of voluntary muscle. I. Quart. Journ. of exper. Physiol. 11, 223, 1917.
- R. TIGERSTEDT. — Der Energiewechsel. Hdbch. d. Biochem. 2^e éd. 6, 458, 1925.
- N. ZUNTZ. — Betrachtungen über die Beziehungen zwischen Nährstoffen und Leistungen des Körpers. Hdbch. d. Biochem. 2^e éd. 6, 411, 1923.

RECHERCHES PERSONNELLES

INTRODUCTION

On vient de voir dans la revue critique que nos connaissances sur la biochimie de la contraction musculaire chez l'animal supérieur sont tout à fait fragmentaires et insuffisantes. Nous nous sommes proposés d'apporter une contribution à cette question.

Le premier problème qui se pose a trait à la composition chimique du muscle en repos qui, sur certains points aujourd'hui fondamentaux, nous est extrêmement mal connue. Il manque donc un travail analytique sur le muscle en repos, travail portant sur le plus grand nombre possible de constituants déterminés simultanément sur le même muscle. Cette tâche évidemment laborieuse nécessite la mise en jeu d'un grand nombre de techniques et nous devons dire qu'il n'est pas une de celles que nous avons employées que nous n'ayons personnellement vérifiée.

Nous avons vu, d'après les études sur la contraction du muscle isolé, que les différents processus biochimiques qui s'y déroulent ne semblent pas indépendants les uns des autres, mais au contraire liés et parfois très étroitement. Ces processus portent à la fois sur les réserves et sur des corps qui, comme certains composés phosphoriques par exemple, paraissent indis-

pensables à la dégradation de ces réserves. Une étude des transformations biochimiques au cours de la contraction, pour être fructueuse, doit donc porter sur tous les constituants dont on soupçonne qu'ils entrent en jeu au cours de la contraction, et, si on veut reconnaître des liaisons entre les différents processus, les analyses doivent porter simultanément sur tous ces composés. Ce travail manque et nous nous sommes efforcés de combler cette lacune.

Nos expériences étant faites in vivo nous ne pouvons considérer le muscle isolément puisque, d'une part, il est ravitaillé constamment par le sang et que, d'autre part, il y déverse des déchets. Une étude biochimique du sang avant et pendant le travail est donc indispensable et elle n'a jamais été faite systématiquement. Enfin, on sait que les réserves sont puisées ou transformées dans d'autres organes, parmi lesquels le foie tient une place prépondérante ; il est donc extrêmement utile d'étudier les variations de sa composition lorsque l'animal effectue un travail musculaire.

Il est clair que pour avoir des faits significatifs il y a intérêt à rendre le fonctionnement aussi intense que possible, et c'est pourquoi dans toutes nos expériences nous avons soumis l'animal à un travail forcé considérable.

On trouvera donc dans ce qui suit après l'exposé et la critique des méthodes analytiques employées une étude sur la composition du muscle, du sang et du foie du chien en repos, puis une étude analogue sur l'animal soumis à un travail forcé.

★★

Voyons maintenant sur quels composés doit porter le travail analytique. D'abord sur les réserves elles-mêmes, c'est-à-dire glucides et lipides, puis acide lactique, produit de transformation le plus important des glucides. On ne doit pas négliger les protides ; pour des raisons que nous indiquerons plus loin nous avons suivi leur utilisation par leur produit de dégradation : l'urée. D'autre part, nous avons vu qu'un certain nombre de composés phosphoriques sont engagés dans le mécanisme

de la dégradation des glucides. Il nous faudra examiner les transformations de ces composés.

Voyons maintenant point par point comment a été attaqué ce travail analytique.

GLUCIDES.

Pour étudier l'utilisation des glucides on peut suivre et les variations de concentration des glucides, et les variations de concentration d'un produit intermédiaire essentiel de leur dégradation : l'acide lactique.

La variation de concentration des glucides peut être suivie soit en effectuant directement le dosage du glycogène, soit en effectuant le dosage de l'ensemble des substances réductrices glucidiques. Les quantités de matériel dont nous disposons (dix grammes) sont insuffisantes, à notre avis, pour effectuer un dosage correct du glycogène. Nous avons donc préféré suivre les variations des glucides, en dosant, par une méthode aussi spécifique que possible, l'ensemble des composés réducteurs glucidiques libérés par une hydrolyse acide. Cette manière de faire est d'autant plus justifiée qu'on ne rencontre dans les tissus que de très faibles quantités de glucides autres que le glycogène.

Parmi les produits intermédiaires de la dégradation des glucides dans le muscle, seul l'acide lactique se rencontre en quantité suffisante pour qu'on puisse le doser avec sécurité.

COMPOSÉS PHOSPHORIQUES.

Nous avons vu dans la partie bibliographique qu'au cours de la dégradation des glucides dans le muscle de grenouille isolé on constate toujours des variations de concentration des orthophosphates, de l'acide créatine-phosphorique, de l'acide adényl-pyrophosphorique et des esters hexose-phosphoriques. On possède à l'heure actuelle des méthodes analytiques permettant le dosage correct des orthophosphates et de l'acide créatine-phosphorique. Les dosages de l'acide adényl-pyrophosphorique et des esters hexose-phosphoriques sont indi-

récts ; nous indiquerons dans la partie technique les réserves qu'on peut faire au sujet de l'interprétation des chiffres fournis par l'analyse de ces deux composés.

On sait que les variations de concentration des divers composés phosphoriques cités plus haut peuvent être très notables : on peut se demander si ces variations entraîneront un changement de la teneur du muscle en composés phosphoriques acido-solubles ou même en phosphore total : nous avons donc effectué le dosage du *phosphore acido-soluble total* et du *phosphore total*.

LIPIDES ET LIPIDES PHOSPHORIQUES.

Comme, à l'heure actuelle, on n'a pu encore caractériser aucun produit intermédiaire dans la dégradation de cette classe de corps, on doit donc se borner à suivre les variations de concentration des lipides.

On dosera donc les *graisses totales*, les *acides gras*, les *substances insaponifiables* et le *phosphore lipidique*.

PROTIDES.

Nous venons de voir que l'étude du métabolisme des glucides peut être menée en suivant soit les variations de concentration des glucides eux-mêmes, soit celles du produit le plus abondant de leur dégradation. Nous devons, dans le cas des lipides, nous borner à rechercher les variations de leur concentration. Dans le cas des protides, au contraire, on ne peut tirer des renseignements utiles que de l'étude du produit de leur dégradation extrême : l'*urée*.

En effet, on pourrait songer à étudier les variations des protides par le dosage de l'azote total. Une telle méthode est vouée à l'échec. Les différents acides aminés, constituant la molécule protidique, ont en majorité la même teneur en azote ; par conséquent, un remaniement même profond de la molécule protidique ne peut se traduire par un changement de sa teneur en azote total. D'un autre côté, une variation de l'azote total ne pourrait être interprétée que si on pouvait la rapporter à

un constituant du muscle invariable au cours de l'expérience, ou au poids de l'organe entier, s'il ne changeait pas au cours de l'expérience. Aucune de ces deux conditions n'est réalisable.

Une autre méthode consiste à suivre les modifications de la molécule protidique en faisant le dosage d'au moins deux acides aminés. Mais, pour une expérience de courte durée, les variations de concentration des acides aminés sont beaucoup trop faibles pour qu'on puisse les saisir par nos moyens analytiques actuels.

Il reste encore un procédé qui consiste à étudier les variations de concentration des acides aminés libres, mais cette méthode ne renseigne pas directement sur la quantité de protides métabolisés.

Nous avons donc préféré suivre l'utilisation des protides par l'étude de leur produit de dégradation ultime, l'urée.

Nous avons suivi aussi les variations de concentration de deux composés azotés, la *créatine* et la *créatinine*.

Parmi les protides, on peut faire une place à part à l'*acide nucléique*. Nous n'en avons effectué le dosage que pour vérifier si ce composé existait uniquement sous forme de nucléotide.

EAU.

On sait, depuis les travaux maintenant classiques de MAYER et SCHAEFFER, la nécessité pour l'organisme de maintenir constante la teneur en eau de ses différents tissus. Contrairement à ce qui se passe dans un organe isolé, la teneur en eau des tissus, dans un organisme entier, ne doit donc présenter que des variations faibles. Il est néanmoins très important de connaître ces variations, si faibles soient-elles.

MÉTAUX.

On connaît l'importance des ions K, Ca et Na pour le maintien de l'excitabilité du muscle. On peut se demander si, au cours de l'activité du tissu musculaire, il y a variation de la concentration totale de ces ions, ou si, au contraire, seule

change leur répartition entre les différentes phases de la cellule. A l'heure actuelle seule la première question, la moins intéressante d'ailleurs, peut être abordée expérimentalement. Nous avons donc dans quelques cas effectué le dosage des ions *Na*, *K*, et *Ca*.

En résumé, pour répondre aux problèmes posés, on peut et on doit doser *simultanément* sur le *tissu musculaire*, le *sang* et le *foie* :

- 1° l'eau,
- 2° l'ensemble des composés réducteurs glucidiques,
- 3° l'acide lactique,
- 4° les orthophosphates,
- 5° l'acide créatine-phosphorique,
- 6° l'acide adényl-pyrophosphorique,
- 7° les esters hexose-phosphoriques,
- 8° le phosphore total acido-soluble,
- 9° le phosphore total,
- 10° les graisses totales,
- 11° les acides gras,
- 12° les substances insaponifiables,
- 13° le phosphore lipidique,
- 14° l'urée et l'ammoniaque,
- 15° la créatine et la créatinine,
- 16° le phosphore nucléaire,
- 17° les métaux : *Na*, *K*, *Ca*.

Avant d'exposer les méthodes analytiques que nous avons employées pour effectuer ces différents dosages, nous allons décrire brièvement la manière dont nous avons prélevé sur l'animal les échantillons nécessaires.

PARTIE TECHNIQUE

I. — PRÉLÈVEMENTS DES TISSUS

Nous avons toujours conservé nos chiens au laboratoire pendant trois ou quatre semaines avant l'expérience, afin de nous assurer qu'ils étaient en bonne santé, et surtout pour les amener le plus possible à un état de nutrition identique. Nous avons utilisé des chiens d'âge moyen et pesant environ vingt kilos. Tous les animaux mis en expérience étaient à jeun depuis vingt-quatre heures.

Pendant toute la durée de l'expérience l'animal est placé dans une salle à température élevée (25°), et maintenu sur une table chauffée à 40° pour éviter son refroidissement. Dans quelques cas nous avons anesthésié (1) l'animal au chloroforme pendant les quelques minutes que durent les interventions.

Prélèvement et répartition du sang en vue des analyses. — Dans un premier temps, on prélève 180 cc. de sang carotidien dont 90 cc. sont recueillis sur 200 mgrs de fluorure de sodium, et 90 cc. sur 150 mgrs d'oxalate de sodium.

On place ensuite le plus rapidement possible :

— 10 ou 2 cc. du sang oxalaté dans un pèse-filtre taré ; on pèse et on sèche à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant, ce qui fournit la teneur en *eau*.

— 5 cc. du sang fluoré dans une fiole jaugée de 50 cc. ; on hémolyse par l'éther et l'eau distillée, et on défèque par 5 cc. d'acide sulfurique 2 N/3 et 5 cc. de tungstate de sodium à 10 %. On amène à 50 cc., le liquide filtré au bout d'une douzaine d'heures servira au dosage du *glucose*.

(1) Dans certaines expériences qui ne sont pas relatées dans ce travail, nous avons anesthésié l'animal au somnifène. Nous en avons abandonné l'emploi, et nous reviendrons plus tard sur les perturbations qu'un tel anesthésique peut apporter.

— 20 cc. du sang fluoré dans une fiole jaugée de 100 cc., on hémolyse par l'éther et l'eau distillée et on défèque par 10 cc. de nitrate mercurique à 40 % ; cet échantillon servira au dosage de l'*acide lactique*.

— 50 cc. du sang fluoré, qu'on laisse s'écouler dans 75 cc. d'acide trichloracétique à 25 % maintenu à 0° ; on agite et on laisse reposer 24 heures à la glacière. Le liquide filtré ensuite sur entonnoir de BÜCHNER sec sert aux dosages des *orthophosphates*, du *phosphagène*, de l'*acide adényl-pyrophosphorique*, des *esters hexose-phosphoriques*, du *phosphore total acido-soluble*, de la *créatine* et de la *créatinine*.

— 10 cc. du sang fluoré dans un matras de 300 cc. ; après minéralisation sulfo-nitrique, on y dosera le *phosphore total*.

60 à 80 grs (1) de sang sont pesés dans un gobelet taré, précipités par 3 à 4 volumes d'alcool ; cette prise servira au dosage des *graisses totales*, *acides gras*, *substances insaponifiables* et *phosphore lipidique*.

On place 15 cc. du sang oxalaté dans un matras de 125 cc. ; cette prise est immédiatement placée à la glacière et servira au dosage de l'*ammoniaque* et de l'*urée*.

Enfin dans les cas où nous voulions doser les métaux (Na, K, Ca), nous avons recueilli directement dans le matras à minéralisation 15 grs de sang carotidien.

Prélèvements du muscle et du foie. — Dès que toutes ces prises ont été effectuées, on pratique sur l'animal une incision sur la ligne blanche, en faisant, si utile, une hémostase soignée. On prélève un lobe du foie (100 grs environ). On évite pratiquement toute hémorragie en passant avec l'excision, le plus près possible du pédicule du lobe, une ligature en très gros fil. On place immédiatement le lobe prélevé dans un cristalliseur entouré d'un mélange réfrigérant (glace et sel). L'incision est suturée rapidement.

On prélève immédiatement le vaste externe d'une des deux pattes postérieures, et on le place lui aussi dans un cristalliseur refroidi dans la glace et le sel. On arrête toute hémorragie

(1) Tous les échantillons (sang, muscle et foie) ont été pesés au centigramme près dans des gobelets tarés.

en plaçant une pince sur le pédicule vasculo-nerveux ; cette manière de procéder est plus rapide et tout aussi efficace que la ligature de l'artère fémorale profonde. La plaie est fermée soigneusement.

On pèse alors le plus rapidement possible :

— 5 à 10 grs du muscle (2 à 5 grs du foie) qu'on introduit immédiatement dans un ballon à saponification de 100 cc. contenant 30 cc. d'acide sulfurique à 1 %. Ces échantillons serviront au dosage de l'ensemble des *composés réducteurs glucidiques*.

— 15 grs du muscle et du foie et on les fixe (1) instantanément dans 30 cc. d'acide sulfurique à 2 %, maintenus depuis un certain temps au bain-marie. On laisse 3 à 5 minutes au bain-marie, et on place ensuite à la glacière. Ces prises serviront au dosage de l'*acide lactique*.

20 à 30 grs du muscle et du foie sont extraits immédiatement à 0° par l'acide trichloracétique. Sur la solution ainsi obtenue on effectuera le dosage des *orthophosphates*, de l'*acide créatine-phosphorique*, de l'*acide adényl-pyrophosphorique*, des *esters hexose-phosphoriques*, du *phosphore total acido-soluble*, de la *créatine* et de la *créatinine*.

Les échantillons destinés au dosage des *lipides* et des *lipides phosphoriques* (35 grs du muscle et 20 grs du foie), après avoir été soigneusement débarrassés de tout amas de graisse visible macroscopiquement, sont conservés à la glacière jusqu'à ce qu'on trouve le temps matériel de les coaguler par l'alcool bouillant (environ 1 heure).

On pèse 15 grs du muscle et du foie que l'on fixe dans 30 cc. d'acide sulfurique à 1 %, maintenus depuis un certain temps au bain-marie. Après 3 à 5 minutes de chauffage dans ces conditions, on les place à la glacière. Ces prises serviront aux dosages de l'*ammoniaque* et de l'*urée*.

(1) Pour fixer les tissus dans le cas des dosages d'acide lactique, d'ammoniaque et d'urée, nous avons préféré les porter rapidement à 100°, en les plongeant dans une solution d'acide sulfurique maintenue au bain-marie, plutôt que de les congeler par l'air liquide ou de les broyer immédiatement dans une solution acide à 0°. Cette manière de faire en effet rend les manipulations ultérieures plus faciles (broyage et extraction). Nous reviendrons d'ailleurs plus loin sur cette méthode de fixation.

Pour le dosage des métaux (*Na*, *K*, *Ca*) on place 15 grs du muscle ou du foie directement dans un matras à minéralisation.

Nous allons exposer maintenant les méthodes analytiques que nous avons employées ; nous indiquerons en même temps la spécificité et la précision qu'on peut atteindre par ces méthodes.

II. — MÉTHODES ANALYTIQUES

EAU. — Dans le cas du sang la teneur en eau est déterminée directement en séchant l'échantillon à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant. La méthode employée pour les tissus sera indiquée en même temps que le dosage des lipides.

ENSEMBLE DES COMPOSÉS RÉDUCTEURS GLUCIDIQUES. — La presque totalité des glucides du sang est sous forme de glucose dont on peut effectuer le dosage après hémolyse et précipitation des albumines ; ces deux opérations ont été indiquées en même temps que le prélèvement de l'échantillon.

Au contraire dans le cas du muscle et du foie, il faut d'abord hydrolyser le glycogène. Pour cela on chauffe le tissu pendant trois heures à 100° dans un milieu sulfurique à 1 %. Après l'hydrolyse, le contenu du ballon à saponification est transvasé dans une fiole jaugée de 100 cc. On précipite les albumines par 18 cc. d'acide sulfurique 4 N/3 et 18 cc. de tungstate de sodium à 20 %. On amène à 100 cc. et on filtre au bout d'une douzaine d'heures. Le dosage des composés réducteurs glucidiques est alors effectué, aussi bien dans le cas du sang que des tissus, par la méthode de FONTÈS et THIVOLLE.

On prélève 5 cc. du filtrat dans le cas du muscle et du sang, et 0,5 à 5 cc. dans le cas du foie. Ces prises sont introduites dans un tube à centrifugation à fond conique, et neutralisées par une solution saturée de carbonate de potassium. Nous suivons alors la méthode de FONTÈS et THIVOLLE, mais nous avons préféré, après de nombreux essais, la centrifugation du précipité cuivreux à la filtration sur amiante : il arrive parfois en effet qu'une certaine quantité d'oxydure de cuivre se dissout difficilement dans le réactif phospho-molybdique et peut passer

inaperçue au milieu de l'amiante. La courbe de titrage doit être déterminée chaque fois qu'on emploie un nouveau réactif phospho-molybdique. Deux réactifs phospho-molybdiques, préparés ensemble et apparemment dans les mêmes conditions, nous ont en effet donné pour le dosage de 0,5 mgrs de glucose dans un cas 7,20 cc. de permanganate et dans l'autre 8,70 cc. Cette méthode fournit, pour des quantités allant de 0,2 à 1,2 mgrs, une précision d'environ 3 %.

Nous avons choisi la méthode de FONTÈS et THIVOLLE car elle nous a paru la plus sûre et la plus spécifique des corps réducteurs glucidiques. En effet la créatinine, l'acide urique, le glutathion, etc., dans les concentrations où on les trouve dans le sang, le muscle et même le foie, ne perturbent nullement le dosage. La méthode de HAGEDORN-JENSEN, si en vogue, est beaucoup moins spécifique, et LOHMANN en particulier a montré la discordance considérable entre les résultats obtenus par cette méthode et celle de BERTRAND modifiée par MÖCKEL-FRANCK.

ACIDE LACTIQUE. — Le tissu est fixé par une solution acide à 100° ; après broyage et précipitation des albumines (SCHENK), on se débarrasse des hydrates de carbone par la méthode de SALKOWSKI, et on oxyde ensuite l'acide lactique en aldéhyde acétique par du permanganate. L'aldéhyde acétique est entraînée au fur et à mesure de sa production par un courant d'air, on la recueille dans une solution de bisulfite. Après destruction de l'excès du bisulfite, le dosage du bisulfite combiné à l'aldéhyde permettra de calculer la quantité d'acide lactique (méthode de von FÜRTH-CLAUSEN).

Les tissus fixés dans l'acide sulfurique sont découpés et broyés finement dans un mortier, puis transvasés dans une fiole jaugée de 100 cc. On défèque par 8 cc. de nitrate mercurique à 40 %. A partir de ce stade les opérations sont les mêmes dans le cas du sang et des tissus. On ajoute dans la fiole quelques gouttes d'une suspension de phénolphthaléine dans l'eau et de la soude normale jusqu'à ce que tout le contenu de la fiole soit nettement rouge; on revient à la neutralité à l'aide d'acide sulfurique dilué, on ajuste à 100 cc. et on filtre. Pour se débarrasser des hydrates de carbone, on place 50 cc. de ce filtrat dans une fiole jaugée de 100 cc., on ajoute 25 cc. de lait de

chaux à 10 % et 15 cc. de sulfate de cuivre à 20 % ; on ajuste à 100 cc., on agite et on laisse reposer 24 heures. On filtre et on place 50 cc. de ce filtrat dans un ballon de 125 cc. ; on ajoute 2,5 cc. d'acide sulfurique à 10 %, contenant 1 % de sulfate de manganèse. Le ballon est ensuite bouché par un bouchon de caoutchouc à deux trous dont l'un est traversé par un tube à entonnoir effilé se rendant au fond du ballon, et dont l'autre est traversé par un tube à dégagement se rendant à deux absorbeurs placés en série et contenant chacun environ 30 cc. de bisulfite de sodium M/100. Les tubes plongeant dans le bisulfite sont effilés pour donner des bulles aussi petites que possible. A l'aide d'une trompe, on peut faire passer dans tout l'appareil un courant d'air qui entraînera l'aldéhyde acétique au fur et à mesure de sa production. Les tubes de dégagement doivent être suffisamment longs pour que le courant gazeux soit refroidi avant d'arriver aux absorbeurs. On place le ballon dans un bain-marie bouillant à 105°, et par le tube à entonnoir on fait couler une solution de permanganate N/200 contenant 0,5 % d'acide sulfurique. La vitesse d'admission du permanganate a une importance capitale, les gouttes doivent être aussi petites que possible, l'écoulement ne doit jamais dépasser 1 cc. par minute. Les meilleures conditions sont réalisées en employant un tube terminé par un capillaire qu'on effile au degré voulu. Le courant d'air est réglé de façon à avoir un chapelet de bulles très nettement séparées dans les absorbeurs.

L'oxydation est terminée lorsque le liquide garde une teinte rose persistante, ce qui demande en général 1 heure dans le cas des tissus, et trente minutes dans le cas du sang. Le contenu des absorbeurs est transvasé dans un verre à pied ; on détruit en présence d'empois d'amidon l'excès de bisulfite par une solution d'iode N/10, en terminant le virage avec une solution d'iode N/100. On décompose la combinaison bisulfitique par 30 cc. d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, et on lit le bisulfite libéré par l'iode N/100.

Cette méthode en solution pure donne des résultats exacts à moins de 2 %. Par suite des défécations, on perd une certaine quantité d'acide lactique, et après de nombreux essais nous avons adopté un coefficient de correction de 1,08. L'erreur ne

dépasse jamais 3 % pour des quantités comprises entre 1 et 5 mgrs.

La méthode que nous venons de décrire ne diffère pas essentiellement de celle préconisée par FRIEDEMANN, COTONIO et SHAFER ; nous ne l'avons pas employée trouvant illogique, vu la facilité d'oxydation de l'aldéhyde acétique, de placer un réfrigérant à reflux au-dessus de l'appareil à distillation. Nous préférons de plus le chauffage au main-marie à 105° au chauffage direct, puisqu'une différence de température d'un degré peut faire varier le rendement en aldéhyde acétique de près de 10 %.

La méthode de dosage n'est pas spécifique de l'acide lactique puisqu'elle peut comprendre tous les composés qui, par oxydation permanganique, fournissent des aldéhydes ou des cétones combinables au bisulfite (acide β oxybutyrique, etc.).

Il nous semble indispensable de justifier ici notre procédé de fixation. Nous avons dit plus haut que les manipulations ultérieures (broyage et extraction) sont rendus beaucoup plus faciles après une fixation à chaud. Mais on peut penser que cette méthode de fixation entraîne une forte formation d'acide lactique. Pour vérifier ce fait nous avons fait un grand nombre de dosages comparatifs où nous fixions les muscles, soit dans une solution d'acide sulfurique à 100°, soit dans une solution d'acide sulfurique à 0°. On trouve des valeurs en acide lactique légèrement plus élevées par la fixation à chaud ; la moyenne est en effet de 119 mgrs pour 100 grs, alors qu'elle est de 95 mgrs pour 100 grs si le muscle a été fixé à 0°. On voit donc que la différence entre les deux procédés de fixation n'est pas grande.

COMPOSÉS PHOSPHORIQUES, CRÉATINE, CRÉATININE. — Les différents composés phosphoriques qui nous intéressent, orthophosphates, acide créatine-phosphorique, acide adényl-pyrophosphorique, esters hexose-phosphoriques, phosphore total acido-soluble, ainsi d'ailleurs que la créatine et la créatinine sont extraits quantitativement par une solution d'acide trichloracétique.

Nous avons vu que le sang dès sa prise était mis en contact avec un volume connu d'acide trichloracétique à 25 %. Pour effectuer l'extraction dans le cas des tissus, on les broie rapidement dans un mortier en présence d'acide trichloracétique à 10 % ; il est capital pendant cette extraction de maintenir le

matériel à 0°, car à cette température l'hydrolyse des composés phosphoriques labiles est pratiquement supprimée. Après décantation du liquide on répète deux fois l'extraction avec une solution d'acide trichloracétique à 4 %. Sous l'effet de l'acide trichloracétique les tissus deviennent très friables, et sont facilement réduits en poudre très fine. On filtre et on essore sur BÜCHNER. Le liquide d'extraction est amené à 150 cc. dans une fiole jaugée. On prélèvera pour les différents dosages un certain volume de cette solution.

Dans le cas du sang on connaît le volume total du mélange sang-acide trichloracétique, on pourra donc prélever directement des prises aliquotes du filtrat.

ORTHOPHOSPHATES. — On précipite les orthophosphates à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien, et on dose l'acide phosphorique de ce précipité par la méthode colorimétrique de FISKE et SUBBAROW.

Dans le cas du muscle (1) 7 cc. du liquide trichloracétique sont placés immédiatement dans une fiole de 100 cc. et neutralisés aussitôt par l'ammoniaque. On ajoute un excès du réactif citrique et magnésien suivant : on dissout 40 grs d'acide citrique dans 500 cc. d'eau et on introduit dans la solution chaude 20 grs de magnésie légère ; après refroidissement on ajoute 400 cc. d'ammoniaque de densité 0,880 ; on complète à 1.500 cc. avec de l'eau, on filtre et on conserve dans un flacon bouché à l'émeri sans se soucier du précipité ultérieur.

La précipitation du phosphate ammoniaco-magnésien (qui ne contient que les orthophosphates) est complète au bout de 48 heures ; on centrifuge alors, et on lave le précipité avec de l'eau ammoniacale à 3 %, puis on le dissout dans 10 cc. du mélange sulfo-molybdique suivant :

25 grs de molybdate d'ammonium sont dissouts dans 200 cc. d'eau puis transvasés dans une fiole d'un litre contenant 500 cc. d'acide sulfurique 10N ; on complète avec de l'eau.

On transvase la solution dans la fiole de 100 cc. ayant servi à la précipitation, on étend à environ 80 cc., et on ajoute 4 cc. d'une solution faite extemporanément d'acide, 1, 2, 4 amino-

(1) Dans le cas du sang, vu les faibles quantités à doser, les prises (5 cc) sont placées dans des fioles jaugées de 25 cc.

naphtol-sulfonique (on dissout 0,25 grs de ce corps, préparé d'après FOLIN, dans 95 cc. de bisulfite de sodium à 15 %, et on ajoute la quantité juste nécessaire de sulfite de sodium à 20 % pour amener la dissolution complète). On ajuste alors à 100 cc., et on maintient dix minutes dans un bain-marie à 37°. Après refroidissement, le bleu de molybdène est dosé colorimétriquement. Nos premières déterminations ont été faites à l'aide du colorimètre de DUBOSQ, dont on peut attendre au maximum une précision de 3 à 4 %. La majorité de nos déterminations a été faite avec le photomètre « Stupho » de ZEISS ; on obtient facilement avec cet appareil une précision de 1 à 2 %, en établissant pour chaque série de déterminations une courbe étalon avec des liquides dont la composition saline est identique à celle des liquides à analyser.

Ce dosage est possible sur des liquides dont la concentration finale en orthophosphates est supérieure à 0,08 mgrs de phosphore pour cent centimètres cubes.

ACIDE CRÉATINE-PHOSPHORIQUE. — On sait que ce composé s'hydrolyse complètement, en fournissant de l'acide phosphorique, dans un milieu acide à la température ordinaire. En présence d'acide molybdique cette hydrolyse est pratiquement complète en une dizaine de minutes.

5 cc. du liquide trichloracétique (dans le cas du muscle) sont placés dans une fiole de 100 cc., on y ajoute 10 cc. du réactif sulfo-molybdique, on laisse 15 minutes à la température ordinaire ; on étend ensuite à 80 cc. et on procède au dosage de l'acide phosphorique comme précédemment. On obtient par cette détermination l'acide phosphorique correspondant à la somme orthophosphates + acide créatine-phosphorique.

Dans le cas du foie, vu la coloration et le trouble du liquide trichloracétique, la détermination du phosphagène ne peut être faite qu'après hydrolyse à la température ordinaire de ce composé (une douzaine d'heures) et précipitation du phosphate formé à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien.

Dans le cas du sang (1) les prises (5 cc.) sont placées dans des fioles jaugées de 25 cc.

(1) Vu la longue durée de l'extraction trichloracétique du sang, le chiffre de phosphagène du sang est probablement trop faible.

On obtient pour cette détermination la même précision que pour les orthophosphates. Bien que ce dosage soit indirect, il semble correct.

ACIDE ADÉNYL-PYROPHOSPHORIQUE. — Pour doser ce composé on se sert du fait que l'acide pyrophosphorique qu'il contient est hydraté quantitativement en acide orthophosphorique au bout de 7 minutes à 100° en milieu HCl N. Malheureusement d'autres composés phosphoriques, et particulièrement l'ester hexose-di-phosphorique de HARDEN et YOUNG, peuvent être dans ces conditions hydrolysés d'une façon appréciable. C'est pourquoi LOHMANN corrige les chiffres fournis par l'hydrolyse de 7 minutes en se basant sur le fait que l'hydrolyse de l'ester de HARDEN et YOUNG fournit deux fois plus d'acide phosphorique en trente minutes qu'en sept minutes. Nous n'avons pas fait cette correction, vu la faible quantité d'acide phosphorique libéré par une hydrolyse de trente minutes.

4 cc. du liquide trichloracétique (dans le cas du muscle) sont placés dans une fiole de 100 cc. avec 4 cc. de HCl 2N. On plonge pendant 7 minutes dans un bain-marie bouillant, et on effectue le dosage de l'acide phosphorique comme précédemment. On obtient ainsi la quantité d'acide phosphorique correspondant à la somme : orthophosphate + phosphagène + acide pyrophosphorique.

Dans le cas du foie le trouble du liquide trichloracétique nécessite, après l'hydrolyse de 7 minutes, la précipitation des phosphates sous forme de phosphate ammoniaco-magnésien qu'on dose ensuite colorimétriquement.

Dans le cas du sang les prises (5 cc.) sont placées dans des fioles jaugées de 50 cc.

Ce dosage est indirect et nous venons de voir qu'il y a des restrictions à faire quant à sa spécificité.

ESTERS HEXOSE-PHOSPHORIQUES. — LOHMANN a déterminé les constantes d'hydrolyse des esters d'EMBDEN, d'HARDEN et YOUNG et de LIPMANN et LOHMANN. Il a cherché à doser ces différents esters en se basant sur leur vitesse d'hydrolyse à 100° en milieu HCl N : on hydrolyse par exemple en trois heures 87 % de l'ester de HARDEN et YOUNG, 25 % de l'ester d'EMBDEN et 10 %

seulement de l'ester de LIPMANN et LOHMANN. LOHMANN a donc distingué deux sortes d'esters hexose-phosphoriques : les esters facilement hydrolysables et les esters difficilement hydrolysables.

ESTERS FACILEMENT HYDROLYSABLES (esters de HARDEN et YOUNG). — Nous nous sommes contentés de doser l'acide phosphorique libéré à 100° par une hydrolyse de trois heures en milieu HCl N. Quelques essais de détermination de l'acide phosphorique libéré par une hydrolyse de trente minutes ne nous ont fourni aucun résultat.

3 cc. du liquide trichloracétique (dans le cas du muscle) sont placés dans une fiole de 100 cc. avec 3 cc. de HCl 2N. On chauffe pendant trois heures au bain-marie bouillant, on effectue le dosage des phosphates comme plus haut. On obtient ainsi la quantité d'acide phosphorique correspondant à la somme : orthophosphates + phosphagène + acide adényl-pyrophosphorique + esters hexose-phosphoriques dits facilement hydrolysables.

Dans le cas du sang les prises (5 cc.) sont placées dans des fioles jaugées de 50 cc.

Il est assez arbitraire, dans un milieu aussi complexe que l'extrait trichloracétique, d'identifier l'acide phosphorique libéré par une hydrolyse de trois heures en milieu HCl N à 100° avec l'acide phosphorique contenu dans les esters phosphoriques facilement hydrolysables. Nous verrons plus loin que d'autres composés peuvent être hydrolysés dans les mêmes conditions. Ce dosage n'a donc qu'une spécificité toute relative.

ESTERS DIFFICILEMENT HYDROLYSABLES. — LOHMANN détermine les esters difficilement hydrolysables (esters d'EMBDEN et de LIPMANN et LOHMANN) par la différence entre l'acide phosphorique obtenu après une hydrolyse de trois heures et l'acide phosphorique total après minéralisation de l'extrait trichloracétique. Nous verrons ci-dessous l'inexactitude d'une telle méthode.

PHOSPHORE TOTAL ACIDO-SOLUBLE. — On détermine celui-ci après avoir minéralisé une partie aliquote de l'extrait trichloracé-

tique ; on dose ensuite l'acide phosphorique suivant la méthode de NEUMANN-GREGENSEN.

25 à 30 cc. du liquide trichloracétique, aussi bien dans le cas du muscle et du foie que du sang, sont placés dans un matras de 300 cc. ; on ajoute 10 cc. d'acide sulfurique concentré et 15 cc. d'acide nitrique. On coiffe le col du matras d'un petit entonnoir, et on chauffe en régularisant l'ébullition à l'aide de quelques fragments de quartz poreux (d'après DENNSTEDT ; MERCK). Après minéralisation l'acide phosphorique est précipité à l'état de phospho-molybdate d'ammonium ; on laisse reposer 5 heures à l'étuve à 50°, et on filtre sur entonnoir de Joulie. On lave jusqu'à réaction négative des sulfates. Après la dissolution du précipité dans une quantité connue de soude N/2, on chasse complètement l'ammoniaque par une ébullition de 20 minutes. On ajoute alors un excès d'acide sulfurique N/2, et on fait bouillir 5 minutes pour chasser l'acide carbonique ; on termine le titrage avec de la soude N/2.

Nous nous sommés demandés quels étaient les constituants du phosphore total acido-soluble. Nous avons réuni dans le tableau ci-dessous quelques résultats de nos analyses. (Tableau A.)

On voit d'abord que la somme des composés phosphoriques acido-solubles dosés (orthophosphates + phosphagène + acide pyrophosphorique + P 180) est nettement inférieure au phosphore total acido-soluble. Nous avons déjà dit que LOHMANN considère que la différence entre ces deux quantités est constituée par des esters hexose-phosphoriques difficilement hydrolysables (EMBDEN, LIPMANN et LOHMANN). Cette hypothèse n'est peut-être pas entièrement justifiée. En effet dans un tissu, ayant subi une extraction trichloracétique préalable, on ne trouve plus la totalité du phosphore lipidique. On peut faire l'hypothèse que cette fraction de phosphore lipidique disparue a été solubilisée dans l'acide trichloracétique. Cette hypothèse ne peut pas être démontrée complètement puisque, comme nous le verrons plus loin, on retrouve, malgré une extraction trichloracétique préalable, une certaine quantité de composés phosphoriques de nature inconnue dans la fraction alcoolique hydrosoluble.

TABEAU A.

CHIEN N°	17		17 bis		18		19		20			
	MUSCLE		MUSCLE		MUSCLE		MUSCLE		MUSCLE		FOIE	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
P orthophos. + P creat-phos. + P pyrophos. + P 480.....	443	93	426	411	406	97	449	403	82	40	47	
P acido-sol. total.....	426	442	436	431	427	428	436	420	406	405	406	
P des composés phosphoriques acidosolubles indosés....	43	49	40	20	21	31	47	17	24	65	59	
P lipidique.....	50	48	57,5	56,5	49,5	49,5	51	50,7	50,7	442	461	
P lipidique après extract. trichlorac....	35,5	39,6	38,5	38,5	31,4	29,1	38	21,4	30,7	102	92	
P lipidique manquant après extract. trichlor.	44,5	8,4	49	48	48	20,4	43	29	20	40	69	

Nous désignons par le symbole P 480 le P de l'acide phosphorique libéré par une hydrolyse de l'extract trichloracétique pendant 3 heures en milieu HCl N et à 100°. Tous les chiffres sont exprimés en mgrs de P pour 100 grs de tissus frais. Les chiffres classés dans les colonnes « avant » correspondent à des tissus normaux ; ceux placés dans les colonnes « après » correspondent à des tissus prélevés soit après des contractions musculaires, soit après des hyperthermies.

On voit donc que les composés phosphoriques solubles dans l'acide trichloracétique sont constitués par les orthophosphates, le phosphagène, l'acide pyrophosphorique, les esters hexose-phosphoriques et probablement aussi par une fraction du phosphore lipidique.

CRÉATININE ET CRÉATINE. — Ces deux composés sont solubles dans l'acide trichloracétique. La créatinine réduit en milieu alcalin l'acide picrique en acide picramique, de coloration nettement rouge. Cette réaction permet le dosage colorimétrique de la créatinine. Pour doser la créatine on la transforme d'abord en créatinine par chauffage en milieu sulfurique normal.

Créatinine. — On place 5 à 10 cc. du liquide trichloracétique (dans le cas du muscle) dans une fiole de 100 cc. (dans le cas du sang 25 cc. dans une fiole de 50 cc.). On neutralise exactement cette solution avec de la soude à 10 %, on ajoute ensuite 15 cc. d'une solution saturée d'acide picrique et 2 cc. de soude à 10 %. On complète à 100 cc. La formation d'acide picramique est terminée à la température du laboratoire au bout de 55 minutes. Le dosage colorimétrique est ensuite fait à l'aide du photomètre « Stupho ». On établit *en même temps* une courbe étalon avec des solutions de même composition saline que les échantillons à analyser. La précision est, dans ces conditions, de l'ordre de 2 %. Pour cette détermination l'usage du colorimètre de Dubosq est impossible.

Dans le cas du foie la détermination de la créatinine ne peut être faite vu le trouble du liquide trichloracétique.

Créatine. — On place 10 cc. du liquide trichloracétique (dans le cas du muscle) dans une fiole jaugée de 300 cc. (dans le cas du sang 5 cc. et dans le cas du foie 30 cc. sont placés respectivement dans des fioles jaugées de 25 et de 50 cc.). On ajoute 200 cc. d'acide sulfurique normal, et on plonge dans un bain-marie bouillant pendant trois heures. Après refroidissement, on complète à 300 cc., et on place 10 cc. de cette solution dans une fiole de 100 cc. On effectue alors le dosage de la créatinine comme précédemment. On obtient ainsi la créatinine totale, on en déduit la créatine par différence.

On sait que le glucose est, lui aussi, capable de réduire l'acide picrique en acide picramique. Dans le cas du muscle

et du sang la quantité de glucose, contenue dans la prise à doser, n'est pas assez grande pour entacher d'erreurs appréciables les déterminations de la créatine et de la créatinine. Au contraire, dans le cas du foie une très forte teneur en glycogène peut, d'après nos vérifications, amener une erreur de 10 %.

LIPIDES ET LIPIDES PHOSPHORIQUES. — Ces composés sont extraits quantitativement par l'alcool bouillant. On les sépare ensuite des substances minérales et de la majorité des composés azotés extractifs en les reprenant par le benzène anhydre.

Une partie aliquote de la solution benzénique fournit, après évaporation du solvant, les *graisses totales*.

Sur une seconde partie de la solution benzénique on détermine, après saponification par la potasse alcoolique, les *acides gras* et les *substances insaponifiables*.

Enfin, sur une troisième partie de la solution benzénique on détermine l'acide phosphorique après minéralisation : *phosphore lipidique*.

Il reste, après la reprise par le benzène, une certaine quantité de corps qu'on peut dissoudre par l'eau chaude (*fraction alcoolique hydrosoluble*). On détermine le poids sec de cette fraction et sa teneur en phosphore (*P Ah*).

Le tissu, après l'extraction alcoolique, est séché à poids constant à l'étuve à 100° et pesé. On le réduit ensuite en poudre et sur des parties aliquotes on détermine la teneur en phosphore.

La *teneur en eau* des tissus est obtenue par la différence entre le poids du tissu frais et la somme : poids des graisses totales + poids de la fraction alcoolique hydrosoluble + poids du tissu extrait à l'alcool.

Extraction alcoolique. — Le tissu est finement découpé dans un verre à pied et coagulé par 5 à 7 volumes d'alcool bouillant. Au bout de 4 à 5 heures, on transvase le tissu ou le sang, coagulés par l'alcool, dans une cartouche (DURIEUX) en s'aidant d'alcool. On extrait par l'alcool dans l'appareil de KUMAGAWA pendant huit à dix heures. On réunit les alcools de coagulation et d'extraction dans un ballon à fond rond d'un litre ; on évapore, et on sèche complètement en s'aidant du vide. On extrait les lipides par le benzène anhydre (conservé sur sodium)

en chauffant au réfrigérant à reflux. Après quatre extractions, on réunit la solution benzénique dans un tube à centrifugeuse, on centrifuge, et on transvase dans une fiole de 125 cc.

Graisses totales. — On prélève 20 cc. de la solution benzénique ; on évapore le solvant au bain-marie dans un gobelet taré ; on sèche 15 minutes à l'étuve à 100° et on pèse.

Substances insaponifiables. — On place 30 cc. du liquide benzénique dans un ballon de 500 cc. ; après évaporation du benzène, on saponifie pendant deux heures au bain-marie au réfrigérant à reflux avec 25 cc. de potasse alcoolique 2 N. Après refroidissement, on ajoute 35 cc. d'acide chlorhydrique N, 27 cc. d'alcool et 13 cc. d'eau (pour obtenir un milieu d'acidité N/10). On chauffe pendant 20 minutes ; on extrait, après refroidissement, l'insaponifiable dans une ampoule à décantation par de l'éther de pétrole distillant entre 30 et 40° ; on répète quatre fois l'extraction et on réunit tout l'éther de pétrole d'extraction dans un ballon de 500 cc. On évapore l'éther de pétrole, et on sèche le contenu du ballon en s'aidant du vide. On reprend ensuite par l'éther de pétrole, on filtre sur sable, et on recueille la solution d'insaponifiable dans un gobelet taré. Après évaporation du solvant à la température ordinaire, on sèche 20 minutes à l'étuve à 55° et on pèse.

Acides gras. — Après l'extraction de l'insaponifiable, le liquide hydro-alcoolique est acidulé par 50 cc. d'acide chlorhydrique à 20 % ; on extrait les acides gras par l'éther de pétrole, comme précédemment. On évapore l'éther de pétrole, on sèche, on reprend par l'éther de pétrole, on filtre et on pèse comme plus haut.

Phosphore lipidique. — On introduit 10 à 30 cc. de la solution benzénique dans un matras de 300 cc. Après évaporation complète du benzène, on effectue la minéralisation sulfo-nitrique et le dosage du phosphore comme dans le cas du dosage du phosphore total acido-soluble.

On sait que le phosphore lipidique ne correspond pas à un unique composé chimique défini (lécithine). Nous ne savons malheureusement que fort peu de choses sur la composition du mélange qui contient le phosphore lipidique, puisque en

majorité des auteurs n'ont déterminé que la composition d'une lécithine déjà purifiée.

MAC LEAN et LE BRETON ont pu séparer de la lécithine, précipitée par l'acétone, des composés phosphoriques par simple lavage à l'eau salée. D'après LE BRETON il s'agirait d'acide glycérophosphorique sous une forme qui reste encore à déterminer ». Il n'y aurait donc rien d'étonnant qu'un des constituants du phosphore lipidique soit soluble dans l'acide trichloracétique, comme nous l'avons supposé plus haut.

D'autre part, MAYER et SCHAEFFER ont montré que, chez un animal au jeûne, la quantité d'acides gras que contiennent les organes est trop faible pour satisfaire à la formule classique d'une lécithine calculée d'après le phosphore lipidique.

Nous avons dosé directement la lécithine d'après la méthode classique : précipitation par l'acétone en présence d'un sel de métal bivalent. Le poids du précipité acétonique est en moyenne 25 % plus fort que le poids de la lécithine calculée d'après le phosphore lipidique. Dans la grande majorité des cas on trouve dans ce précipité acétonique tout le phosphore lipidique, ce qui est en parfait accord avec les résultats de MAC LEAN. En moyenne nous trouvons pour ce précipité acétonique une teneur en phosphore de 3 %, alors que la teneur théorique de la lécithine est de 3,99 %. Dans quelques cas nous avons déterminé la teneur en acides gras de ce précipité acétonique ; elle oscille autour de 50 %, alors que la teneur théorique de la lécithine est de 70 %. Après saponification du précipité acétonique nous trouvons d'ailleurs une certaine quantité de substances insaponifiables ; fait déjà signalé par LE BRETON qui constate que trois précipitations acétoniques sont nécessaires pour débarrasser la lécithine de tout insaponifiable. On trouvera dans le tableau B quelques-uns de nos résultats à ce sujet.

Nous avons vu plus haut qu'une certaine fraction des composés phosphoriques constituant le phosphore lipidique disparaissait au cours de l'extraction trichloracétique (1) ; nous nous sommes demandés si, après une extraction trichloracétique préalable, la composition du précipité acétonique ne se rappro-

(1) Ce fait est en accord avec les résultats de H. D. KAY (Journ. Biol. Chem. 93, 728, 1931) dont nous n'avons eu connaissance qu'au cours d'impression.

TABLEAU B.

CHIEN N°	20						21						22					
	MUSCLE			FOIE			MUSCLE			FOIE			MUSCLE			FOIE		
	Avant	Après		Avant	Après		Avant	Après		Avant	Après		Avant	Après		Avant	Après	
P lipidique (mg. p. 100 gr. frais) ..	50,7	50,7		442	461		55,4	53,6		446	446		54	52		158	151	
Lécithine calculée.....	1272	1272		3560	4040		4390	4345		3660	3660		1350	1310		3970	3790	
Précipité acétonique.....	1660	1630		4780	6270		4640	4650		4380	4420		1840	1820		4850	4940	
P du ppté acétonique	36,4	46,5		138	152		52,3	53		136	144		52,4	52,2		155	150	
Ac. gras du ppté acétonique	—	—		—	—		—	—		1975	2200		942	870		2430	2360	
Insap. du ppté acétonique.....	—	—		—	—		—	—		470	422		91	400		437	425	
P % du ppté acétonique.....	2,18	2,85		2,80	2,43		3,18	3,21		3,11	3,26		2,84	2,87		3,20	3,04	
Ac. gras % du ppté acétonique.	—	—		—	—		—	—		45	50		51	48		50	48	

Les chiffres classés dans les colonnes « avant » correspondent à des tissus normaux, ceux classés dans les colonnes « après » correspondent à des tissus prélevés soit après des contractions musculaires, soit après des hyperthermies.

cherait pas davantage de la composition de la lécithine classique. Nous avons donc dans deux cas précipité la lécithine d'un tissu extrait préalablement à l'acide trichloracétique. Nous trouvons dans ces cas que le poids du précipité acétonique est nettement inférieur au poids de la lécithine calculée d'après le phosphore lipidique. Cependant, ce précipité acétonique a une teneur en phosphore très proche de la teneur en phosphore d'une lécithine classique :

Chien n° 20. Foie après extraction trichloracétique préalable.

P lipidique	P du précipité acétonique	Lécithine calculée d'après P lipidique	Lécithine précipitée par l'acétone	Teneur en P de la lécithine précipitée
—	—	—	—	—
102	71	2560	1860	3,82 %
92	57	2310	1480	3,80 %

On voit donc que dans ces cas tout le phosphore dit lipidique n'est pas précipité par l'acétone. Malgré une extraction trichloracétique préalable on retrouve en général tous les acides gras dans l'extrait alcoolique ; les différences sont de l'ordre de grandeur de celles observées entre les témoins. On peut noter le fait qu'après une extraction trichloracétique préalable la quantité de substances insaponifiables est augmentée. On trouvera les résultats à ce sujet dans le tableau C.

Nous pouvons donc conclure que tout le phosphore lipidique est précipitable par l'acétone, et que le précipité acétonique n'a pas la composition de la lécithine théorique aussi bien au point de vue de sa teneur en phosphore que de sa teneur en acide gras. La lécithine classique ne doit donc constituer qu'une partie du mélange formant les lipides phosphoriques.

L'acide trichloracétique dénature une fraction du mélange constituant le phosphore lipidique. Après une extraction trichloracétique le phosphore dit lipidique n'est plus entièrement précipitable par l'acétone ; le précipité acétonique a toutefois une teneur en phosphore très proche de celle de la lécithine théorique.

Composés phosphoriques de la fraction soluble dans l'alcool et insoluble dans le benzène (P Ah). — La fraction alcoolique hydrosoluble contient une quantité importante de composés

TABLEAU C.

ANIMAL N°	7 (LAPIN)			8 (CHIEN)			19 (CHIEN)			20 (CHIEN)				
	MUSCLES			MUSCLES			MUSCLES			MUSCLES		FOIE		
TISSU	Normal	I	II	Avant	I	II	Avant	I	II	Avant	I	Avant	I	Après
Graisses tot.	1960	—	—	2040	2330	2440	2120	1950	—	4540	4930	5760	(000)	4130 4180 4000
Ac. gras.	1330	837	—	1760	1650	1500	1520	1350	—	3710	3880	5110	2730	2640 3170 2530
Insapon.	102	225	—	175	227	177	233	220	—	193	197	212	763	723 803 778
Cholest.	72	75	—	79	70	70	72	—	—	—	—	—	—	—
P lipid.	37,4	32	—	46,6	34	49	27	51	38	50,7	38	50,7 21,4	142	102 161 92
PAh.	45	10	—	34,5	18	55	37	27	—	49,5	—	47	14,6	— 26 —

Tous les chiffres sont exprimés en mgrs pour 100 grs. de tissu frais. Les composés phosphoriques sont exprimés en phosphore — Nous désignons sous le symbole PAh le phosphate total de la fraction alcoolique hydrosoluble. Les chiffres placés sous la rubrique « I » ont été obtenus par une extraction alcoolique du tissu frais ; les chiffres placés, sous la rubrique « II » se rapportent à une extraction alcoolique du même tissu préalablement extrait à l'acide trichloroacétique. Les chiffres placés dans les colonnes « avant » correspondent à des tissus normaux ; ceux classés dans les colonnes « après » correspondent à des tissus prélevés soit après des contractions musculaires, soit après des hyperthermies. La cholestérine a été dosée d'après la méthode de WINDAUS.

phosphoriques. Cette quantité dans le cas du muscle représente 15 à 26 % du phosphore total. Nous avons tenté d'analyser les différents composés phosphoriques constituant cette fraction (v. tableau D).

On y trouve en majorité des orthophosphates, une très petite quantité d'acide pyrophosphorique et de composés phosphoriques hydrolysés en trois heures à 100° en milieu HCl N ; on n'y rencontre jamais d'acide créatine-phosphorique. Il s'y trouve aussi des composés phosphoriques organiques inconnus en quantité importante (2 à 16 mgrs pour cent grammes de tissus frais). Nous étions tentés de faire un rapprochement entre les variations de ces composés inconnus et les variations des orthophosphates ; malheureusement nos analyses dans ce sens ne sont pas assez nombreuses pour nous permettre une conclusion justifiée.

Après une extraction trichloracétique préalable, on retrouve encore une quantité notable de composés phosphoriques dans la fraction alcoolique hydrosoluble ; nous ignorons la composition de cette fraction, c'est son existence qui nous empêche d'affirmer que le phosphore lipidique manquant après une extraction trichloracétique a été entièrement solubilisé par l'acide trichloracétique.

Composés phosphoriques contenus dans les tissus après l'extraction alcoolique. — Après l'extraction alcoolique le tissu contenu dans la cartouche est placé dans un gobelet taré, séché à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant et pesé. Le tissu est ensuite réduit en poudre fine à l'aide d'un moulin ; on pèse, après nouvelle dessiccation à l'étuve, des prises aliquotes d'environ un gramme. Après minéralisation sulfo-nitrique de cette poudre on dosera l'acide phosphorique total comme précédemment. Un broyage suffisamment fin assure l'homogénéité de la prise.

Phosphore total. — On calcule le phosphore total du tissu en additionnant : phosphore lipidique + phosphore de la fraction alcoolique hydrosoluble + phosphore de la poudre extraite à l'alcool. Dans le cas du sang le phosphore total est déterminé directement sur un échantillon de sang après minéralisation.

TABLEAU D.

Différents composés phosphoriques constituant la fraction soluble dans l'alcool,
insoluble dans le benzène (muscle).

CHIEN N°	13		14		15		16		17		17 bis		35	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
PAh.....	34	37	28	34	28	25	41	28	42	38	34	52	57	74
P orthophos.....	48	21	15	19	43,5	42,5	24	13	22	21	18	30	40	57
P creat. phos.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P pyrophos.	0	0	0	0	8,5	3	1	1	2	2	2	3	3	2,5
P 180.....	—	—	3	3	3,5	4	1	3	1,5	1,2	1,5	4	4,5	5,5
P indosé.....	—	—	40	42	2,5	5,5	15	11	16,5	13,8	12,5	15	9,5	9,0

Les chiffres classés dans les colonnes « avant » correspondent à des tissus normaux ; ceux classés dans les colonnes « après » correspondent à des muscles prélevés soit après des contractions musculaires, soit après des hyperthermies.

Phosphore nucléique. — D'après PLIMMER et SCOTT, on peut par l'acide chlorhydrique à 1 % extraire de la poudre de tissu débarrassée de lipides tous les composés phosphoriques, sauf ceux qui entrent dans la composition de l'acide nucléique. D'autre part, PARNAS a cru démontrer que la presque totalité de l'acide nucléique du muscle était constituée par des nucléotides solubles dans l'acide trichloracétique. Nous avons tenté de vérifier ce fait. On trouvera dans le tableau E le résultat de nos analyses, à ce sujet.

On voit qu'après une extraction trichloracétique suivie d'une extraction alcôolique, la méthode de PLIMMER et SCOTT fournit pour l'acide nucléique un chiffre très voisin de celui obtenu après une extraction alcoolique simple. La conclusion de PARNAS ne semble donc pas justifiée. Nous nous proposons d'approfondir cette question ultérieurement.

REPARTITION DU PHOSPHORE ENTRE LES DIFFÉRENTS COMPOSÉS PHOSPHORiques. — Pour étudier les différentes formes de composés phosphoriques contenues dans les tissus, nous avons vu qu'on utilise deux procédés d'extraction différents : extraction à l'acide trichloracétique et extraction à l'alcool.

Extraction trichloracétique. — Par l'acide trichloracétique on extrait quantitativement les orthophosphates, l'acide créatine-phosphorique, l'acide pyrophosphorique et les esters hexose-phosphoriques. Malheureusement l'acide trichloracétique dénature les lipides phosphoriques et solubilise vraisemblablement un composé organique qui contient une partie de leur acide phosphorique. Il est possible d'ailleurs que l'extrait trichloracétique contienne en plus d'autres composés phosphoriques inconnus. Le phosphore total soluble dans l'acide trichloracétique représente environ 60 % (1) du phosphore total du tissu.

Le tissu, après cette extraction trichloracétique, contient encore différentes formes de composés phosphoriques.

a) On peut en extraire par l'alcool et le benzène la partie non dénaturée du phosphore lipidique. Cette fraction représente 10 à 18 % du phosphore total ;

(1) Tous les pourcentages que nous citons ici se rapportent au tissu musculaire.

TABLEAU E.

Répartition des composés phosphoriques dans des poudres de muscles obtenues,
soit après extraction alcoolique, soit après extractions trichloracétique et alcoolique.

CHIEN N°	2	4		6		8				15		16	
		Avant	Après	Avant	Après	Avant		Après		Avant	Après	Avant	Après
Extractions	I	I	I	I	I	I	II	I	II	I	I	II	II
P. tot. de la poudre.....	123	119	114	113	114	118	50	94	32	112	119	26	29,5
P. soluble dans HCl.....	405	105	100	93	98	92	26	71	14	97	98	10,5	10
P. orthophos. du phosph. soluble dans HCl.....	77	—	—	—	—	44	9	55	6	51	51	3,5	4,5
P. insol. dans HCl.....	18	14	14	20	16	26	25	23	18	15	21	15,5	19,5

Les chiffres placés dans les colonnes "I" se rapportent à des tissus extraits à l'alcool ; ceux placés dans les colonnes "II" se rapportent à des tissus extraits à l'acide trichloracétique, puis à l'alcool.

b) Le benzène n'extrait pas tous les composés phosphoriques qui ont été solubilisés par l'alcool. On ne connaît pas la composition de la fraction insoluble dans le benzène qui représente 5 à 7 % du phosphore total ;

c) Le tissu extrait par l'acide trichloracétique et par l'alcool contient encore une certaine quantité de composés phosphoriques solubles dans l'acide chlorhydrique à 1 %. On ne connaît pas davantage la composition de cette fraction qui représente 5 à 10 % du phosphore total ;

d) Après les différentes extractions (trichloracétique, alcoolique et chlorhydrique) il reste encore dans le tissu une certaine quantité de phosphore représentant 8 à 10 % du phosphore total, et qui doit être très probablement le phosphore de l'acide nucléique.

Extraction alcoolique. — a) Par le benzène anhydre on retire quantitativement de l'extrait alcoolique le phosphore dit lipidique, qui représente à peu près 25 % du phosphore total. Nous avons vu que les lipides phosphoriques sont vraisemblablement un mélange dont la lécithine fait la plus grande part ;

b) Le résidu de l'extrait alcoolique, insoluble dans le benzène, contient une quantité variable d'orthophosphates, un peu d'acide pyrophosphorique et d'esters hexose-phosphoriques et enfin des composés organiques phosphoriques de nature inconnue. La totalité de cette fraction représente de 13 à 25 % du phosphore total ;

c) Le tissu extrait par l'alcool contient une grande quantité de composés phosphoriques (40 à 55 % du phosphore total) qui sont solubles dans l'acide chlorhydrique à 1 %. Vu la température à laquelle on effectue l'extraction alcoolique, et la longue durée de l'extraction chlorhydrique, la majorité des composés phosphoriques de la solution chlorhydrique est constituée par des orthophosphates ;

d) Le tissu extrait par l'alcool et l'acide chlorhydrique contient encore une certaine quantité de phosphore représentant 8 à 10 % du phosphore total, et qui doit être très probablement le phosphore de l'acide nucléique.

URÉE ET AMMONIAQUE. — Le dosage de l'ammoniaque n'a été

pratiqué que pour permettre sur la même prise le dosage ultérieur de l'urée. Nous n'avons donc pris aucune précaution spéciale pour nous mettre à l'abri de la formation traumatique de l'ammoniaque (1).

Le principe de la méthode est le suivant : on alcalinise le milieu et on entraîne l'ammoniaque par un courant d'air. Par l'action de l'uréase, contenue dans la graine de soja, on transforme alors l'urée en carbonate d'ammonium ; l'ammoniaque est entraînée au fur et à mesure de sa production par le courant d'air. Les dosages sont effectués d'après la méthode de WISHART.

Cas du sang. — Le matras contenant les 15 cc. de sang est placé dans un bain-marie à 40°, on y introduit quelques gouttes d'alcool caprylique et 1,5 cc. d'une solution de carbonate de potassium à 75 %. On fait passer pendant 45 minutes un courant d'air (d'environ deux litres par minute), séché sur l'acide sulfurique concentré ; on recueille l'ammoniaque entraînée dans une quantité connue d'acide sulfurique N/100. On titre l'excès d'acide sulfurique, ce qui fournit le chiffre d'ammoniaque. On ajoute alors dans le matras deux grammes de farine de soja d'activité connue et 3 à 5 cc. d'eau ; on fait passer le courant d'air pendant une heure, en recueillant l'ammoniaque dans une quantité connue d'acide sulfurique N/100. Un titrage en retour permet de déterminer le chiffre d'urée.

Cas du muscle et du foie. — Le contenu du gobelet, où le tissu a été fixé, est transvasé dans un matras après avoir été broyé finement. On procède ensuite comme pour le sang.

La seule difficulté de cette méthode consiste dans la perte de l'activité de l'uréase de la graine de soja. Nous tenons ici à remercier MM. FOSSE et SUMNER de leurs indications précieuses.

La technique, telle que nous venons de la décrire, donne pour le dosage de l'ammoniaque une précision de 1 à 2 %, et pour l'urée une précision du même ordre. Seule la présence d'allantoïne pourrait fournir des chiffres trop forts ; la stabi-

(1) En effet, la présence de borate, qui empêche la formation traumatique de l'ammoniaque, inhibe l'action de l'uréase. Le fluorure de sodium et l'acide trichloracétique produisent d'ailleurs la même action.

lité, en milieu alcalin, de l'acide allantoïque (formé par l'action de l'allatoïnase, contenue dans la graine de soja) nous met à l'abri de cette erreur.

Nous donnons ci-dessous quelques-unes de nos nombreuses vérifications :

30 cc. d'oxalate d'ammoniaque contenant 5,90 mgrs d'ammoniaque + 10 cc. d'une solution de carbonate de K à 75 % — 27° — entraînement pendant 45 minutes — on trouve :

5,90 mgrs NH^3	erreur 0 %
5,85	0,5
5,73	1,5
5,73	1,5

10 cc. d'une solution d'urée contenant 4,78 mgrs d'azote + 2 grs de farine de soja + 5 cc. de carbonate de K à 75 % — 40° — entraînement 45 minutes — on trouve :

4,76 mgrs N	erreur 0 %
4,67	2 %
4,72	1 %
4,75	0,8 %

Ayant eu ensuite une uréase dont l'activité était plus faible, nous avons été obligés de diminuer l'alcalinité du milieu, d'augmenter la température pour l'entraînement de l'ammoniaque, et de prolonger le temps d'aération.

5 cc. d'une solution d'oxalate d'ammoniaque contenant 3,49 mgrs d'ammoniaque + 5 cc. d'une solution d'urée contenant 5,76 mgrs d'urée + 1 cc. de carbonate de K à 75 % — 40° — aération 45 minutes — on trouve pour l'ammoniaque :

3,43 mgrs NH^3	erreur 2 %
3,43	2

On ajoute 2 grs de farine de soja, on entraîne pendant une heure à 40° et on trouve :

5,76 mgrs d'urée	0 %
5,68	1,80

MÉTAUX. — Le dosage des métaux (Na, K, Ca) ne peut être pratiqué dans un tissu qu'après destruction de la matière organique. Après des essais infructueux de calcination au moufle,

ou à basse température dans un courant d'oxygène, nous avons adopté la méthode de destruction nitro-perchlorique de KAHANE.

On ajoute à la prise à minéraliser (15 cc. de sang ou 15 grs de tissu) 25 cc. du mélange :

2500 cc. d'acide nitrique + 1 kgr. d'acide perchlorique. On chauffe doucement, et on n'augmente le chauffage que lorsque l'acide nitrique a pratiquement disparu ; dans le cas où le contenu du matras est encore fortement coloré, on ajoute de l'acide nitrique avant de pousser le chauffage. La minéralisation est effectuée en une douzaine d'heures. Après évaporation à sec presque complète, on reprend par 0,5 cc. d'acide chlorhydrique et quelques cc. d'eau ; on fait bouillir pour évaporer la majorité de l'acide chlorhydrique, et on transvase à l'aide d'eau bouillante dans une fiole jaugée de 25 cc.

a) *Sodium* : Après s'être débarrassé des phosphates, par précipitation à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien, on précipite le sodium sous forme d'uranyl-acétate de sodium et de magnésium, que l'on pèse.

7 cc. du liquide minéralisé, dans le cas des tissus, sont placés dans un tube de centrifugeuse, on ajoute 7 cc. de chlorure d'ammonium à 10 %, 3 cc. de chlorure de magnésium à 15 % et 1 cc. d'ammoniaque concentrée ; on bouche le tube, on agite, et on laisse reposer 24 heures pour que la précipitation des phosphates soit complète. Dans le cas du sang, les prises sont respectivement : 5 cc. de la solution minéralisée, 5 cc. de chlorure d'ammonium, 2 cc. de chlorure de magnésium et 1 cc. d'ammoniaque.

Après centrifugation du phosphate ammoniaco-magnésien, on prélève 15 cc. du liquide surnageant dans le cas des tissus et 10 cc. dans le cas du sang, on évapore dans un gobelet à quelques cc. (3 à 5) au bain-marie ; on laisse refroidir et on ajoute 20 cc. du réactif de KAHANE. L'uranyl-acétate de magnésium et de sodium est précipité complètement au bout de deux heures et demi. On filtre sur Gooch en verre poreux de JENA (G 4) taré, on lave à l'alcool et on pèse après un séchage dans l'étuve à 100°. A la suite de nombreux essais nous avons adopté un coefficient de calcul légèrement différent de celui de KAHANE : 65,6 au lieu de 66,7. L'erreur est au maximum de 2 %.

b) *Potassium* : Après avoir chassé l'ammoniaque, on précipite le potassium à l'état de cobalti-nitrite de potassium et de sodium, dont on titre les groupements nitreux au permanganate.

1 cc. du liquide minéralisé dans le cas des tissus, 3 cc. dans le cas du sang sont placés dans un tube à centrifugeuse à fond conique ; on ajoute 1 goutte d'orange de méthyle, et on neutralise avec une solution de carbonate de sodium à 40 %, exempte de potassium. On ajoute un léger excès de carbonate de sodium et on évapore à sec pour chasser toute trace d'ammoniaque ; nous avons obtenu de très bons résultats en terminant cette dessiccation à l'étuve à 100°. On reprend par 1 à 2 cc. d'eau acidulée par quelques gouttes d'acide nitrique à 20 % ; quand tout est en solution, on précipite par deux cc. du réactif de KRAMER et TISDALL (1921) :

25 grs. de nitrate de cobalt ;	{	Solution A
50 cc. d'eau ;		
12,5 cc. d'acide acétique glacial.		
120 grs. de nitrite de sodium ;	{	Solution B
180 cc. d'eau.		

A toute la solution A on ajoute 210 cc. de la solution B, on fait passer un courant d'air pour chasser les vapeurs nitreuses, on filtre et on conserve à la glacière.

On laisse reposer 24 heures, on centrifuge, et on lave le précipité quatre fois avec une solution de sulfate de sodium à 4 % maintenue à 0° ; on transvase alors le précipité dans un gobelet de 200 cc., et on le dissout dans un excès de permanganate N/50, une partie du permanganate est versée dans le tube à centrifugeuse pour dissoudre les dernières traces du précipité de cobalti-nitrite de Na et de K. On ajoute alors 5 cc. d'acide sulfurique à 20 %, et on chauffe au bain-marie bouillant jusqu'à ce que le liquide soit limpide (au maximum deux minutes et demi, en agitant de temps en temps). On détruit l'excès de permanganate par un excès connu d'acide oxalique N/50, et on titre en retour par le permanganate. En observant ces précautions, nous n'avons jamais obtenu d'erreur dépassant 1 % pour des quantités variant de 0,2 à 0,8 mgrs. Il faut que le volume du réactif précipitant soit au moins le tiers du volume total à précipiter.

c) *Calcium* : On précipite l'oxalate de calcium et on titre l'acide oxalique du précipité par le permanganate.

13 cc. du liquide minéralisé, aussi bien dans le cas du sang que des tissus, sont placés dans un gobelet de 50 cc., et amenés à pH 4,6 par de l'ammoniaque en présence de vert de bromo-crésol ; on chauffe au bain-marie, et on ajoute 1 cc. de chlorure d'ammonium à 20 % et 2 cc. d'acide oxalique à 9 % ; on ramène le pH à 4,6 avec de l'ammoniaque diluée, et on laisse la précipitation s'effectuer pendant 4 heures. On filtre alors sur entonnoir de BERTRAND en verre poreux de JENA, on lave quatre fois avec la plus petite quantité d'eau possible en s'assurant que le quatrième lavage ne contient plus de trace de chlore. On dissout le précipité dans le gobelet et sur le filtre par 5 cc. d'acide sulfurique à 20 % légèrement chauffés. On dose l'acide oxalique dans le liquide avec du permanganate N/50.

Les faibles quantités de calcium contenues dans les tissus et le sang ne permettent pas d'obtenir une précision comparable à celle atteinte pour les autres métaux. La séparation du phosphore par la méthode de HIRTH et KLORZ ne nous a pas donné de résultats satisfaisants pour ces petites quantités. Il semble inutile d'éliminer les phosphates si l'on effectue la précipitation du calcium au pH indiqué. En solution pure, la méthode que nous venons de décrire donne une précision de 2 % pour des quantités voisines de deux milligrammes. Dans le cas des tissus la précision est moins bonne mais les résultats sont concordants.

Il faut naturellement tenir compte des traces de métaux contenues dans le mélange nitro-perchlorique ; pour celui que nous avons utilisé (produits POULENC) les corrections étaient insignifiantes pour le calcium et le potassium ; elles représentaient 3 % de la quantité dosée dans le cas du sodium.

RÉSUMÉ.

Nous avons décrit des méthodes permettant de doser :

1° L'eau ;

2° L'ensemble des composés réducteurs glucidiques ;

- 3° L'acide lactique ;
- 4° Les orthophosphates ;
- 5° L'acide créatine-phosphorique ;
- 6° L'acide adényl-pyrophosphorique ;
- 7° Les esters hexose-phosphoriques ;
- 8° Le phosphore total acido-soluble ;
- 9° Le phosphore total ;
- 10° Les graisses totales ;
- 11° Les acides gras ;
- 12° Les substances insaponifiables ;
- 13° Le phosphore lipidique ;
- 14° L'urée et l'ammoniaque ;
- 15° La créatine et la créatinine ;
- 16° Le phosphore nucléique ;
- 17° Les métaux (Na, K, Ca).

Toutes ces méthodes paraissent spécifiques et fournissent des résultats exacts à moins de 3 %.

Nous avons montré que la méthode de détermination de LOHMANN des esters hexose-phosphoriques difficilement hydrolysables n'est pas applicable aux cas des tissus, puisque l'acide trichloracétique solubilise en outre des phosphates, de l'acide créatine-phosphorique, de l'acide adényl-pyrophosphorique et des esters hexose-phosphoriques une certaine fraction du phosphore lipidique.

Nous avons pu confirmer que le phosphore dit lipidique ne correspond pas uniquement au phosphore de la lécithine.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- J. A. BEHRE et St. R. BENEDICT. — Studies in creatine and creatinine metabolism. *Journ. of Biol. Chem.* 52, 11, 1922.
- R. D. BELL et E. A. DOISY. — Rapid Colorimetric Method For The Determination of Phosphorus In Urine And Blood. *Journ. of Biol. Chem.* 44, 55, 1920.
- St. R. BENEDICT. — A Method For The Purification of Picric Acid For Creatinine Determination. *Journ. of Biol. Chem.* 54, 239, 1922.
- St. R. BENEDICT. — A Method On The Purification of Picric Acid For Creatinine Determination. *Journ. of Biol. Chem.* 82, 1, 1929.
- A. BLANCHETIÈRE. — Sur une méthode de dosage du sodium. *Bull. Soc. Chim.*, 33, 807, 1923.
- A. BOIVIN. — Contribution à l'étude biochimique des corps puriques et pyrimidiques de l'organisme. Thèse de Strasbourg, 1931.
- A. P. BRIGGS. — A Modification of the Bell-Doisy Phosphate Method. *Journ. of Biol. Chem.* 53, 13, 1922.

- A. P. BRIGGS. — Some Applications of the Colorimetric Phosphate Method. *Journ. of Biol. Chem.* 59, 255, 1924.
- Th. CAHN. — Dégénérescence musculaire. Assimilation fonctionnelle et action nerveuse. *Ann. de Physiol. et de Phys. Chim. Biol.* 1, 4, 1927.
- Th. CAHN et A. BONOT. — Recherches sur les variations des équilibres cellulaires. *Ann. de Physiol. et de Phys. Chim. Biol.* 4, 399, 1928.
- S. W. CLAUSEN. — A Method for the Determination of Small Amounts of lactic acid. *Journ. of Biol. Chem.* 52, 263, 1922.
- Ch. DHERE et H. MAURICE. — Sur le dosage du phosphore en physiologie. *C. R. de la Soc. de Biol.* 64, 635, 1908.
- H. H. DIXON, H. A. DAVENPORT a. S. W. RANSON. — The calcium content of muscular tissue during parathyroid tetany. *Journ. of Biol. Chem.* 83, 737, 1929.
- Ph. EGGLETON and G. P. EGGLETON. — The inorganic phosphor and a labile form of the inorganic phosphate in gastrocnemius of the frog. *The Bioch. Journ.* 21, 190, 1927.
- Ph. EGGLETON and G. P. EGGLETON. — Further observations on phosphagen. *Journ. of Physiol.* 65, 15, 1928.
- G. P. EGGLETON and P. EGGLETON. — A. method for estimating phosphagen and some other phosphorus compounds in muscle tissue. *Journ. of Physiol.* 68, 193, 1929.
- G. EMBDEN. — Zur Methodik der Milchsäurebestimmung in tierischen Organen. *Zeitschr. f. Physiol. Chem.* 143, 297, 1925.
- G. EMBDEN u. H. JOST. — Über die Spaltung des Lactacidogens bei der Muskelkontraktion. *Zeitschr. f. Physiol. Chem.* 179, 24, 1928.
- C. H. FISKE a. Y. SUBBAROW. — The colorimetric determination of phosphorus. *Journ. of Biol. Chem.* 66, 375, 1925.
- C. H. FISKE a. Y. SUBBAROW. — Phosphocreatine. *Journ. of Biol. Chem.* 81, 628, 1929.
- FLETCHER a. HOPKINS. — Lactic acid in amphibian muscle. *Journ. of Physiol.* 35, 247, 1906.
- O. FOLIN. — A system of blood analysis. III. A new colorimetric method for the determination of the amino-acid nitrogen in blood. *Journ. of Biol. Chem.* 51, 377, 1922.
- G. FONTES et L. THIVOLLE. — Recherches expérimentales sur le microdosage des substances glucidiques réductrices du sang. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 9, 353, 1927.
- R. FOSSE. — L'urée. Presses Universitaires, Paris, 1928.
- Th. E. FRIEDEMANN, M. COTONIO a. P. A. SHAFFER. — The determination of lactic acid. *Journ. of Biol. Chem.* 73, 335, 1927.
- O. FURTH u. CHARNASS. — *Biochem. Zeitschr.* 26, 199, 1910.
- Ch. GUILLAUMIN. — Constatations expérimentales sur la mesure du calcium sanguin après séparation oxalique. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 12, 1269, 1930.
- J. HIRSCH. — Zur Kenntnis des oxydativen Zuckerabbaues im Tierkörper *Biochem. Zeitschr.* 117, 113, 1921.
- H. HIRSCH-KAUFFMANN. — Zur Methodik der Milchsäurebestimmung in tierischen Organen. *Zeitschr. f. Physiol. Chem.* 140, 25, 1924.
- A. HIRTH. — Le dosage du calcium dans le plasma sanguin. *C. R. Soc. Biol.* 88, 458, 1923.
- A. HIRTH et A. KLOTZ. — Recherches sur la valeur du dosage du calcium dans le sang d'après la méthode de de Waard. *C. R. Soc. Biol.* 88, 1153, 1923.
- M. JAVILLIER. — Le phosphore nucléique des tissus et sa détermination quantitative. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 11, 644, 1929.
- N. W. JEANNEY a. N. R. BLATHERWICK. — The quantitative determination of creatine in muscle and other organs. *Journ. of Biol. Chem.* 21, 567, 1915.

- E. KAHANE. — Le dosage du sodium par la méthode à l'uranyle. *Bull. Soc. Chim.* 4, 382, 1930.
- KRAMER. — Direct quantitative determination of K, and Na in small quantities of blood. *Journ. of Biol. Chem.* 41, 263, 1920.
- KRAMER a. TISDALL. — Method for the direct quantitative estimation of Na in small amounts of serum. *Journ. of Biol. Chem.* 46, 467, 1921.
- KRAMER a. TISDALL. — A clinical method for the quantitative determination of K of serum. *Journ. of Biol. Chem.* 46, 339, 1921.
- KRAMER a. GITTLEMAN. — Iodometric method for the determination of Na in small amounts of serum. *Journ. of Biol. Chem.* 62, 353, 1929.
- E. LE BRETON. — Sur la présence et le dosage dans le phosphore lipidique total éthersoluble de composés phosphorés autres que les phosphatides. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 3, 935, 1921.
- L. LEMATTE, G. BOINOT et E. KAHANE. — Dosage des minéraux contenus dans les principaux organes utilisés en opothérapie. *Journ. de Pharm. et de Chim.* 5, 325, 1927.
- P. LEMELAND. — Recherches chimiques et physiologiques sur le dosage des lipoides. II. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 4, 300, 1922.
- P. LEMELAND. — Recherches sur le dosage des lipoides dans le sang et les tissus. III. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 5, 110, 1923.
- K. LOHMANN. — Über die Hydrolyse des Glykogens durch das diastatische Ferment des Muskels. *Biochem. Zeitschr.* 178, 444, 1926.
- K. LOHMANN. — Über die Isolierung verschiedener natürlicher Phosphorsäureverbindungen und die Frage ihrer Einheitlichkeit. *Biochem. Zeitschr.* 194, 306, 1928.
- K. LOHMANN. — Über das Vorkommen und den Umsatz von Pyrophosphat in Zellen. I. *Biochem. Zeitschr.* 202, 466, 1928.
- H. MAC-LEAN. — Lecithin and allied substances. The lipins. Londres, 1918.
- G. C. MATHISON. — The estimation of phosphorus in urine. *The Bioch. Journ.* 4, 233, 1909.
- H. MAURICE. — Variations avec l'âge dans la teneur de quelques organes en phosphore total et en divers corps phosphorés. *Soc. Scienc. Natur. Fribourg*, 1910.
- A. MAYER et G. SCHAEFFER. — Recherches sur la teneur des tissus en lipoides. III. *Journ. de Physiol. et de Path. Gén.* 15, 773, 1913.
- A. MAYER et G. SCHAEFFER. — Recherches sur la variation des équilibres cellulaires. *Journ. de Physiol. et de Path. Gén.* 16, 203, 1914.
- O. MEYERHOF. — Weitere Untersuchungen über den Ursprung der Kontraktionswärme. *Pflüger's Arch.* 204, 295, 1924.
- W. C. MYERS and M. S. FINE. — The creatine content of muscle under normal conditions. *Journ. of Biol. Chem.* 14, 9, 1913.
- J. K. PARNAS. — Les composés puriques du muscle et leurs transformations physiologiques. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 11, 803, 1929.
- J. PATTERSON. — Urea estimation on small quantities of blood. *The Bioch. Journ.* 19, 601, 1925.
- A. PLIMMER and W. BAYLISS. — The separation of phosphorus from caseinogen by the action of enzymes and alcalis. *Journ. of Physiol.* 33, 439, 1901.
- A. PLIMMER and F. X. SCOTT. — The transformations in the phosphorus compounds in the hen's egg during development. *Journ. of Physiol.* 38, 247, 1909.
- R. V. STANFORD and Q. H. M. WHEATLEY. — The estimation of calcium in blood. *Biochem. Journ.* 19, 710, 1925.
- J. B. SUMNER. — The direct determination of urea and ammoniac in muscle. *Journ. of Biol. Chem.* 27, 95, 1916.
- J. B. SUMNER. — The recrystallisation of urease. *Journ. of Biol. Chem.* 70, 97, 1926.
- G. N. WISHART. — Note on the estimation of urea by urease. *The Biochem. Journ.* 17, 403, 1923.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Composition du muscle, du foie et du sang de chiens normaux

Nous avons abordé l'étude de la composition du muscle, foie et sang du chien normal surtout dans le but de savoir si, en plaçant les animaux dans des conditions identiques pendant un certain temps, on pouvait obtenir une composition de ces tissus variant dans des limites restreintes d'un animal à l'autre. S'il en est ainsi, on pourra utiliser la valeur moyenne d'un grand nombre de déterminations comme témoin valable de la composition du tissu correspondant chez un animal placé dans les mêmes conditions.

Il faut tout de suite faire remarquer les grandes difficultés que l'on rencontre pour choisir les conditions dans lesquelles la composition des tissus d'un animal sera aussi fixe que possible puisqu'elle peut varier soit par suite de la nutrition générale, soit par suite du fonctionnement des organes. En effet si on a pu montrer que certains constituants des tissus ne présentent d'un animal à l'autre que des variations très faibles et méritent bien le nom de constante cellulaire, on sait au contraire que les substances de réserve sont essentiellement variables avec l'état de nutrition de l'animal. Puisqu'en partie

nos recherches porteront sur les variations des substances de réserve au cours du travail, nous devons donc rechercher des conditions qui *a priori* détermineront des concentrations aussi régulières que possible des substances de réserve dans les tissus de nos animaux d'expériences.

Que peut-on faire dans ce but ? On peut songer à amener les réserves soit à un minimum, soit à un maximum, soit à une valeur moyenne aussi fixe que possible. Nous allons examiner sommairement ce qu'on peut tenter pour obtenir ces résultats.

Pour réaliser une valeur minimale des réserves le moyen physiologique le plus simple est *a priori* le jeûne. Malheureusement au cours de celui-ci la composition des tissus est profondément bouleversée, on voit des constituants, aussi fixes que l'eau et le phosphore lipidique chez les différents animaux normaux, varier dans des proportions considérables. Une telle méthode ne permet d'ailleurs pas d'obtenir des valeurs minimales constantes pour les substances de réserve (PFLUGER, MAYER et SCHAEFFER, TERROINE et WEILL, CAHN et BONOT).

Pour chercher à obtenir des valeurs minimales des réserves on pourrait aussi songer à employer le travail musculaire forcé ; nos propres résultats montreront qu'une telle méthode ne permet pas d'obtenir le résultat cherché. Certains auteurs ont combiné plusieurs procédés ; c'est ainsi qu'ASHER a utilisé la combinaison d'injection de phloridzine, de peptones et de travail musculaire. De tels procédés sont trop loin des conditions normales pour être retenus.

On pourrait aussi envisager l'utilisation d'animaux en cours de croissance. Pour des animaux d'une même portée certains organes comme le foie présentent en effet des variations de teneurs en glycogène un peu plus régulières que chez les animaux adultes pris au hasard (RABINOWITCH). Mais une telle régularité ne se vérifie pas pour les lipides et CAHN et BONOT ont même pu montrer qu'à certains stades déterminés du développement la concentration en substances de réserves est essentiellement variable.

Nous voyons donc qu'il est pratiquement impossible d'obtenir par des moyens physiologiques des animaux ayant des valeurs minimales fixes en substances de réserve.

On ne peut songer raisonnablement à obtenir des valeurs

maximales fixes pour les substances de réserve puisque l'accumulation de ces substances est possible jusqu'à la dégénérescence complète des organes.

Comment peut-on chercher à réaliser une concentration moyenne aussi fixe que possible des substances de réserve ? Nous ne voyons qu'un seul moyen : choisir des animaux de taille et de poids voisins et les nourrir pendant quelques semaines d'une façon identique. Nous l'avons employé sur un grand nombre de chiens pesant de 17 à 20 kg. et que nous avons conservés au laboratoire de trois à quatre semaines ; ces animaux recevaient un régime mixte, suffisant au point de vue calorifique puisque constitué par 300 gr. de pain et 100 gr. de viande par jour.

★★

Puisque cette étude est faite en vue d'être utilisée pour connaître les variations de composition qu'entraîne le travail musculaire, nous devons en plus chercher à déterminer la composition d'un muscle en repos. Ce problème est surtout important dans le cas des composés qui peuvent se former ou se dégrader avec une grande vitesse, comme par exemple l'acide lactique et les acides créatine-phosphorique et adénylpyrophosphorique. On pourrait connaître la concentration de ces composés dans un muscle en repos si on savait fixer celui-ci instantanément sans contraction et sans traumatisme. Ces conditions idéales ne sont pas réalisables. On peut obtenir les résultats les meilleurs en fixant le muscle par le froid ainsi que l'ont recommandé FLETCHER et HOPKINS. On peut penser *a priori* que la congélation *in situ* est un procédé de beaucoup préférable puisqu'au moment du prélèvement le muscle effectue un certain nombre de contractions. Cependant dans le cas d'un muscle d'homéotherme il ne semble pas qu'il faille exagérer le trouble que peuvent apporter quelques secousses. En effet HANDOWSKI et WESTPHAL ⁽¹⁾ déterminant la teneur en acide lactique du muscle de lapin dans des conditions techniques excellentes (congélation du muscle dès son prélèvement dans l'alcool à -10°), montrent qu'on trouve des teneurs très

(1) Handowsky u. Westphal. *Arch. ges. Physiol.*, 220, 404, 1928.

analogues de cet acide dans le muscle même si l'animal s'est agité avant le prélèvement. D'ailleurs quel que soit le moyen de fixation par le froid on ne connaîtra jamais, ainsi que l'a fait remarquer LOHMANN, la composition du muscle en repos véritable, mais seulement la composition d'un muscle ayant subi un tétanos plus ou moins bref.

Les mêmes observations sont valables pour les composés phosphoriques labiles.

Ainsi connaître à un moment donné la composition du muscle ou de tout organe est une chose très difficile puisqu'on le saisit toujours en fonctionnement plus ou moins accentué dans l'organisme.

Nous nous sommes arrêtés à la technique suivante : sur des animaux conservés trois ou quatre semaines au laboratoire et alimentés toujours de la même façon nous avons prélevé le muscle vaste externe le plus rapidement possible et nous l'avons refroidi aussitôt.

Nous allons donc examiner maintenant quelle est la composition du muscle, foie et sang d'un grand nombre d'animaux placés dans les conditions que nous venons de définir et voir si les marges de variations possibles d'un animal à l'autre sont suffisamment faibles pour permettre de considérer les chiffres moyens comme témoins valables de la composition des tissus d'un animal placé dans les mêmes conditions.

COMPOSITION DU MUSCLE ET SES VARIATIONS D'UN ANIMAL A L'AUTRE

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX.

Nous avons réuni dans les tableaux 1 et 1 bis les résultats de nos analyses du vaste externe de différents chiens.

En accord avec les résultats de MAYER et SCHAEFFER, nous ne constatons que des variations faibles de la teneur en eau du muscle ; la teneur moyenne est de $75,2 \pm 1,1$ grs pour cent grammes de muscle frais.

TABEAU N° 1.
Composition du vaste externe de différents chiens.

CHIEN N°.....	6	8	9	10	11	12	13	14	16	17	18	19
Eau.....	76	75,4	74,7	74,5	75,2	74,7	78,4	74	76,9	75,8	73,4	76
Réduct. glucid..										346	254	308
Acide lactique..										117	117	187
P orthophos. ...	26	27	25	28	24	44	37	24	39	35	52	25
P créat. phos...	27	33	30	26	32	49	38	43	48	33	11	42
P pyrophos			27	24	32	25	34	31	35	28	29	35
P 180						46		3	44	48	43	21
P acido-sol.....	117	95	118	110	110	115	131	109	139	126	127	140
Graisses totales.	3780	2630	3810	2920	2520	3450	3220	7160	3280	3050	2290	3010
Acides gras.....	2650	1760	2870	1830	1720		1770	5090	2150	2180	1360	1900
Insaponifiable..	181	175	185	174	140		147	115		186	237	270
P lipidique.....	57	47	54	56	54	45	46	46	54	50	50	57
P A h.....	35	37	29	32	30	23	34	28	41	42	46	33
P total.....	205	201	193	207	196	180	185	171	206	204	219	205

TABEAU N° 1 BIS
Composition du vaste externe de différents chiens.

CHIEN N°	20	21	22	24	25	27	29	30	31	32	33	34	35
Eau.....	74	74,6	74,9	76,2	74,9	75,7	73,9	74,8	74,5	75,9	74,5	75,4	75,2
Réducteurs glucidiques ...	573	270	340	612	354	490	27	458	173	355	495	605	660
Acide lactique.....	63	165	37	67	12	91	138	90	150	159	221	408	97
P orthophos.....	19	32	35	39	37	61	29	42	42	45	46	29,5	35
P créat. phos.....	32	28	26	38	24	12	39	27	21	23	20	23	32
P pyrophos.....	21	28	27	35	32	30	39	40	32	38	27	32	29
P 480.....	9	16	4	43	16	20	7	10	13	15	29	9	18
P acidosol.....	106	112	110	142	141	143	111	140	131	137	148	122	132
Graisses totales.....	4540	3070	2750	2670	2700	2480	2380	2730	3050	3160	2670	2430	2610
Acides gras.....	3710	2180	1800	1740	1700	1520	1580	1500	1830	2160	1780	1530	1610
Insaponifiable.....	193		83	207	150	223	150	161	225	193	433	215	175
P lipidique.....	51	55	54	52	48	54	51	56	67	56	53	59	54
P A h.....	50	38	46	46	42	46	52	57	53	46	49	68	57
P total.....	202	207	211	203	198	210	224	222	231	205	219	252	220
Ammoniaque.....							11	9	25	12	20	17	15
Urée.....							16	19	72	26	56	31	33
Créatine.....							366	340	258	267	332	261	313
Créatinine.....										24	29	21	22

Les teneurs en *composés réducteurs glucidiques* sont très différentes d'un animal à l'autre et relativement basses. La teneur moyenne est de 380 ± 220 mgrs de glucose pour cent grammes de muscle frais.

Les teneurs en *acide lactique* sont, elles aussi, très variables ; la teneur moyenne est de 113 ± 75 mgrs pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *orthophosphates* sont en général moins variables d'un animal à l'autre, la teneur moyenne est de 35 ± 11 mgrs de phosphore pour cent grammes de tissus frais.

Les teneurs en *acide créatine-phosphorique* sont aussi assez variables d'un animal à l'autre ; la teneur moyenne est de 28 ± 10 mgrs de phosphore pour cent grammes de muscle frais.

Les teneurs en *acide pyrophosphorique* présentent des écarts assez importants ; la teneur moyenne est de 31 ± 9 mgrs de phosphore pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *esters hexose-phosphoriques facilement hydrolysables* sont très variables chez les différents animaux ; la teneur moyenne est de 14 ± 7 mgrs de phosphore pour cent grammes de muscle frais.

Les teneurs en *phosphore total acido-soluble* sont très analogues d'un animal à l'autre ; la teneur moyenne est de 126 ± 18 mgrs de phosphore pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *graisses totales* sont essentiellement variables ; la teneur moyenne est de 3.000 ± 1.000 mgrs pour cent grammes de muscle frais.

Les teneurs en *acides gras* sont aussi très variables ; la teneur moyenne est de 2.000 ± 1.000 mgrs pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *substances insaponifiables* varient dans de larges limites ; la teneur moyenne est 178 ± 60 mgrs pour cent grammes de muscle frais.

Au contraire, les teneurs en *phosphore lipidique* se groupent assez bien autour de la moyenne qui est de 53 ± 6 mgrs de phosphore pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *phosphore alcoolique hydrosoluble (PAh)*

sont assez variables ; la teneur moyenne est de 42 ± 15 mgrs de phosphore pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *phosphore total* ne présentent que des variations faibles entre les divers muscles examinés ; la teneur moyenne est de 208 ± 25 mgrs de phosphore pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *urée* oscillent entre 16 et 72 mgrs pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *créatine* varient de 258 à 366 mgrs pour cent grammes de muscle frais.

Les teneurs en *créatinine* sont comprises entre 21 et 29 mgrs pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *métaux* des muscles des différents chiens sont indiquées plus haut ; les teneurs en sodium oscillent entre 17 et 58 mgrs, celles en potassium entre 293 et 398 mgrs et celles en calcium entre 0,8 et 3,9 mgrs pour cent grammes de tissu frais.

DISCUSSION.

Nous avons vu dans le cas du muscle que le problème qui nous préoccupe le plus est celui de savoir si par une alimentation fixe continuée pendant quelques semaines on peut obtenir chez le chien une composition assez régulière du tissu musculaire en substances de réserves. Les résultats que nous obtenons montrent qu'il n'en est rien.

A la vérité les valeurs que nous trouvons pour les réserves glucidiques et lipidiques sont en général beaucoup plus homogènes que celles qu'on peut relever dans la bibliographie. C'est ainsi par exemple que chez un grand nombre de nos animaux les teneurs en glycogène musculaire se groupent assez bien autour de 380 mgr. pour 100 gr. Mais parfois nous rencontrerons des valeurs de 26 et 660 mgr. Les mêmes remarques peuvent être faites au sujet des réserves lipidiques : la plus grande partie de nos chiffres de graisses totales se groupent autour de 3 %, mais nous trouvons cependant dans un cas un chiffre de 7,2 %. Malgré cette relative homogénéité de

nos résultats on voit qu'on ne peut obtenir des animaux ayant une teneur identique en réserves lipidiques et glucidiques de leurs muscles.

Comme il fallait s'y attendre, après les recherches de MAYER et SCHAEFFER, nous trouvons certains composés qui ne présentent d'un animal à l'autre que des variations restreintes. L'eau et le phosphore lipidique, définis par MAYER et SCHAEFFER comme des constantes cellulaires, se placent au premier rang de ces composés. Nos résultats nous permettent d'ajouter que le phosphore acido-soluble et le phosphore total sont aussi des constituants du muscle qui ne varient que fort peu d'un animal à l'autre. Ce résultat est remarquable si l'on songe que les composés qui constituent le phosphore acido-soluble et le phosphore total présentent des variations de concentration très importantes d'un animal à l'autre. Cette constance du phosphore acido-soluble et du phosphore total ne peut être réalisée que grâce à une régulation dans le muscle des composés phosphoriques acido-solubles et de tous les composés phosphoriques. Dans le cas des composés phosphoriques acido-solubles, comme on connaît la grande majorité des corps qui les constituent, on peut dire que la compensation se réalise entre orthophosphates, acides créatine-phosphorique et adényl-pyrophosphorique et esters hexose-phosphoriques. Un tel résultat permet déjà de soupçonner que les transformations de ces corps sont tout à fait analogues à celles qu'on a pu constater lors de la contraction du muscle isolé de poikilotherme.

Par conséquent en ce qui concerne certains composés comme l'eau, le phosphore lipidique, le phosphore acido-soluble et le phosphore total on peut établir une composition moyenne du muscle qui pourrait être prise comme témoin de la composition de muscles d'animaux placés dans les mêmes conditions.

Quelles sont les variations des autres composés que nous avons dosés ? Les valeurs d'acide lactique, d'orthophosphates, d'acides créatine-phosphorique et adényl-pyrophosphorique, d'esters hexose-phosphoriques se groupent en général autour de valeurs moyennes, mais les écarts peuvent être extrêmement importants d'un animal à l'autre.

On peut *a priori* s'étonner de ces écarts ; ils s'expliquent par le fait que dans des conditions normales un muscle ne se

trouve jamais dans un état physiologique parfaitement identique (tension, irrigation).

D'ailleurs en majorité les auteurs ont constaté que par exemple la teneur en acide lactique d'un muscle d'homéotherme variait beaucoup d'un animal à l'autre. Les valeurs qui ont été données sont en général comprises entre 100 et 150 mgr. pour 100 gr. ; la valeur moyenne (113 mgr. pour 100 gr.) que nous trouvons est du même ordre de grandeur. Il faut toutefois ajouter que ces valeurs ne constituent pas des valeurs minimales. On peut penser qu'on obtiendra des valeurs de plus en plus basses au fur et à mesure qu'on diminuera l'activité du muscle. C'est ainsi qu'en 1928 DAVENPORT, DAVENPORT et RANSON ⁽¹⁾ ont publié un mémoire qui avait entre autres comme but de fixer la teneur minimale du muscle de mammifère en acide lactique. Les auteurs ont opéré sur des cobayes et des lapins anesthésiés à l'amytal et ont congelé les muscles *in situ* avant de les prélever : dans ces conditions les teneurs en acide lactique sont comprises entre 15 et 25 mgr. pour 100 gr. Les auteurs étonnés de ces chiffres extrêmement bas envisagent l'action dépressive possible de l'amytal sur la formation d'acide lactique et ceci d'autant plus que des animaux ayant frissonné pendant une demi-heure ou étant intoxiqués par la toxine tétanique ont aussi la même teneur en acide lactique que les soi-disant animaux normaux. En 1929, FISKE et SUBBAROW ⁽²⁾ soulignent l'intérêt de ces chiffres très bas en acide lactique mais ne pensent pas comme DAVENPORT, DAVENPORT et RANSON qu'on ait à faire ici à la teneur minimale du muscle de mammifère normal en acide lactique ; ils pensent qu'au cours de la congélation *in situ* il y a formation d'un nouvel équilibre et concluent que dans le muscle au repos et se trouvant dans les conditions *naturelles* la concentration en acide lactique est supérieure à celle indiquée par DAVENPORT.

Nous pensons qu'il s'agit surtout dans les expériences de DAVENPORT d'une action de l'amytal puisque dans des recherches non encore publiées nous avons constaté qu'un anesthésique analogue à l'amytal (sommifène) amène des perturbations

(1) Davenport, Davenport a. Ranson. *Journ. Biol. Chem.*, 79, 499, 1928.

(2) Fiske et Subbarow. *Journ. Biol. Chem.*, 81, 629, 1929.

profondes du métabolisme musculaire. C'est d'ailleurs pour ces raisons que nous en avons rejeté l'emploi dans les expériences que nous relatons dans ce travail.

Nous croyons donc que nos chiffres d'acide lactique comparables à ceux qu'indique la majorité des auteurs correspondent à la teneur de muscles placés dans les conditions naturelles.

En résumé il semble que pour certains composés comme l'eau, le phosphore lipidique, le phosphore acido-soluble et le phosphore total on puisse définir une composition moyenne du muscle avec une approximation suffisante ; mais pour les composés de réserve lipidiques et glucidiques, pour les corps liés à leur dégradation, et pour les corps de dégradation intermédiaire les écarts sont parfois trop importants d'un animal à l'autre pour qu'on puisse raisonnablement se servir d'une composition moyenne comme base de comparaison.

Nous avons alors cherché à prendre comme témoin de la composition d'un muscle, la composition du muscle homologue. Nous allons voir quelle précision on peut attendre de cette manière de faire.

VARIATIONS DE COMPOSITION ENTRE MUSCLES HOMOLOGUES

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX.

Nous avons réuni dans le tableau n° 2 le résultat de nos analyses de muscles homologues d'un certain nombre de chiens.

La teneur en *eau* est d'une constance remarquable. La variation moyenne de sa teneur entre deux muscles homologues n'est en effet que de 0,4 %.

Le *phosphore total* est lui aussi très constant dans les muscles homologues. Nous avons vu dans la partie technique que, dans le cas du muscle, le phosphore total était obtenu en faisant la somme du phosphore lipidique, du phosphore de l'extrait alcoolique insoluble dans le benzène et du phosphore du tissu extrait à l'alcool. Ces trois dosages fournissent une

TABLEAU N° 2

Composition de muscles homologues (vasle externe).

CHIEN N°	13		14		15		16		26		27	
	Variation %		Variation %		Variation %		Variation %		Variation %		Variation %	
Eau	78,4	76,9	0,6	74	73,3	1	75,2	74,8	0,5	76,9	76,7	0,3
Réducteur glucidique										75,8	75,9	0,1
Acide lactique										64	407	40
P orthophosphor....	37	29	22	24	28	45	20	22	9	170	420	30
P créat. phosphor ...	38	43	12	43	40	7	25	25	0			
P pyrophosphor.....	34	33	3	31	33	6	30	29	3			
P 180.....				3	4	25	43	25	48	49	41	32
P acido-soluble.....	131	136	4	109	120	9	116	130	11	137	138	1
Graisses totales	3220	2030	9	7160	7010	2	3080	3020	2	2580	3120	18
Acides gras	1770	1330	8,5	3090	4350	3	1960	1980	1	1610	2050	22
Insaponifiable	447	410	25	115	99	14	131	176	26	180	173	4
P lipidique.....	46	46	0	46	54	15	54	54	0	53	61	13
P Ah.....	34	37	8	28	34	18	41	23	32	38	43	12
P total.....	486	490	2	171	187	9	206	198	4	216	207	4
										210	219	4

La teneur en eau est exprimée en grammes pour 100 grammes de tissus frais. Tous les autres chiffres sont exprimés en milligrammes pour 100 grammes de tissus frais. Les composés phosphoriques sont exprimés en phosphore. Nous désignons par le symbole P 180, le phosphore de l'acide phosphorique libéré par une hydrolyse acide (milieu HCl N) de trois heures, à 40°. Nous désignons par le symbole PAh le phosphore des composés solubles dans l'alcool et insolubles dans le benzène anhydre.

précision de 2 % : on ne peut donc espérer connaître la teneur en phosphore total du muscle qu'avec une approximation d'environ 4 %. Dans 4 cas sur 5, le phosphore total de deux muscles homologues est le même à 4 % près, dans un seul cas la différence de teneur entre les deux muscles atteint 9 %.

Le *phosphore acido-soluble* ne varie entre deux muscles homologues que dans des limites restreintes. La variation la plus importante constatée est de 11 %, la variation moyenne est de 6 %.

Chez deux animaux nous avons trouvé une teneur en *phosphore lipidique* identique pour les deux muscles homologues, chez deux autres animaux la teneur en phosphore lipidique varie de 13 et de 15 %.

On trouve souvent que la teneur en *lipides* (graisses totales et acides gras) est concordante entre deux muscles homologues. Cependant chez un animal nous avons constaté une différence atteignant 22 % pour les acides gras. La teneur en substances insaponifiables s'est montrée très variable entre deux muscles homologues. On peut remarquer qu'il y a parfois une différence assez considérable (25 %) entre les graisses totales (ensemble des substances solubles dans le benzène) et la somme des substances insaponifiables, des graisses neutres et des lipides phosphoriques, qu'on peut calculer d'après la teneur en acides gras et en phosphore lipidique. Le terme de graisses totales est donc mal choisi, nous continuons néanmoins à l'employer pour ne pas introduire une terminologie nouvelle.

Nous avons chez deux animaux dosé l'ensemble des *composés réducteurs glucidiques* du muscle, et avons constaté des variations de 24 et de 40 % entre les muscles homologues. Cette différence si marquée peut être attribuée à deux facteurs principaux : l'assymétrie fonctionnelle bien connue entre les muscles homologues, et la répartition inégale du glycogène à l'intérieur du muscle. Cette inhomogénéité de répartition, que révèle l'examen histologique, est si importante qu'on peut aussi la mettre en évidence par l'analyse de deux fragments de dix grammes d'un même muscle. Nous donnons ci-dessous

les résultats de quelques analyses de deux fragments d'un muscle :

Muscle vaste externe.

Teneurs en composés réduct. glucidiques.

		1 ^{er} fragment	2 ^{me} fragment	Variations %
Chien N° II		540	443	18
—	III	395	388	1,5
—	V	246	398	38
—	VI	107	82	23

On voit que les variations de concentration des glucides à l'intérieur d'un muscle peuvent atteindre 38 %.

Chez deux chiens nous avons dosé l'*acide lactique* du muscle et nous avons constaté des variations entre les muscles homologues de 13 et de 30 %. On constate des différences du même ordre entre deux fragments d'un même muscle.

Les *orthophosphates*, l'*acide créatine-phosphorique* et l'*acide pyrophosphorique* présentent parfois des concentrations très voisines entre muscles homologues mais dans d'autres cas les variations atteignent respectivement 22, 66 et 25 %.

Nous avons dans quelques cas effectué des dosages de sodium, de potassium et de calcium sur deux fragments importants (15 grs) d'un même muscle. Nous donnons ci-contre le résultat de ces analyses.

	Na en mgr. pour 100 gr. de tissus frais		Variat. %	K en mgr. pour 100 gr. de tissus frais		Variat. %	Ca en mgr. pour 100 gr. de tissus frais		Variat. %
	1 ^{er} fragm.	2 ^{me} fragm.		1 ^{er} fragm.	2 ^{me} fragm.		1 ^{er} fragm.	2 ^{me} fragm.	
Chien n° II.	46,9	38,9	57						
Chien n° III.	58	47	19				3,5	3,9	10
Chien n° V.	49	41	16	293	241	18	2,1	0,8	63
Chien n° VI.	44,5	45,7	2,5	398	331	17	1,2	1,7	33

On voit que la répartition des différents métaux est très inégale à l'intérieur d'un muscle, ce qui fait penser que ces éléments sont sous une forme qui les soustrait à la diffusion.

Résumé.

On constate chez le chien que les teneurs en eau et en phos-

phore total sont très concordantes entre des muscles homologues.

Les teneurs en phosphore acido-soluble et en phosphore lipidique sont parfois identiques dans les muscles homologues, mais on peut rencontrer des différences de concentration importantes pour ces composés. Il en est de même pour les graisses totales, les acides gras, les orthophosphates, l'acide créatine-phosphorique et l'acide pyrophosphorique.

Nous n'avons jamais constaté dans deux muscles homologues une concentration identique en composés réducteurs glucidiques ou en acide lactique. A l'intérieur d'un même muscle nous avons noté une répartition très inégale des composés réducteurs glucidiques, du sodium, du potassium et du calcium.

Dans l'ensemble, on peut donc dire que *les compositions de deux muscles homologues sont beaucoup plus voisines que celles d'un même muscle prélevé chez des animaux placés dans des conditions de nutrition identiques.*

Devant ces résultats nous avons toujours pris la composition du muscle homologue comme terme de comparaison dans notre étude des modifications biochimiques qu'entraîne le travail musculaire. Cette méthode est de loin la plus correcte, mais il ne faudra pas oublier, lors de la discussion des résultats, qu'il peut exister d'un muscle homologue à l'autre des différences de composition notables pour quelques corps. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce sujet au début du chapitre sur la contraction musculaire.

COMPOSITION DU FOIE ET SES VARIATIONS D'UN ANIMAL A L'AUTRE

Nous avons effectué sur le foie la même série de recherches que sur le muscle et nous avons dosé les mêmes corps. Cette étude est importante à deux points de vue : elle nous permettra de voir si, en conservant des animaux à un régime identique, on obtient une composition assez régulière du foie et si, par

conséquent, une composition moyenne peut servir de témoin valable pour tout animal placé dans des conditions de nutrition identiques ; elle nous permettra en même temps de recueillir des renseignements sur un grand nombre de composés pour lesquels à l'heure actuelle on ne connaît ni l'importance, ni le rôle dans le foie.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX.

Nous avons réuni dans le tableau n° 3 le résultat de nos analyses de foies de différents chiens normaux.

Les teneurs en *eau* sont remarquablement constantes d'un animal à l'autre ; la teneur moyenne est de $70,9 \pm 1,2$ grs pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *composés réducteurs glucidiques* sont très variables ; la teneur moyenne est de 2.350 ± 2.100 mgrs de glucose pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *acide lactique* sont aussi très variables d'un chien à l'autre ; la teneur moyenne est de 83 ± 67 mgrs pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *orthophosphates* sont assez importantes et relativement constantes ; la teneur moyenne est de 28 ± 5 mgrs de phosphore pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *phosphagène* sont pratiquement nulles.

Les teneurs en *acide pyrophosphorique* varient dans de larges limites ; la teneur moyenne est de $7,4 \pm 4,5$ mgrs de phosphore pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *esters hexose-phosphoriques facilement hydrolysables* sont elles aussi très variables ; la teneur moyenne est de $10,7 \pm 6,5$ mgrs de phosphore pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *phosphore acido-soluble* sont assez fixes d'un animal à l'autre ; la teneur moyenne est de 106 ± 14 mgrs de phosphore pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *graisses totales* sont très voisines dans les foies des différents chiens ; la teneur moyenne est de 5.800 ± 800 mgrs pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *acides gras* présentent des variations un peu

TABEAU N° 3

Composition du foie de différents chiens.

CHIEN N°.....	20	21	22	23	25	26	27	29	30	31	32	33	34	35
Eau	70,8	70,4	71,5	69,5	69,8	70,5	71,4	71	70,7	69	72,4	70,6	69,8	70,7
Réducteur glucidique	1750	1530	563	2020	2550	317	3680	3860	1970	2060	1100	2140	3780	4600
Acide lactique	71	41	27	97	41	108	146	101	66	113	22	95		145
P orthophos.	22	28	24,5						30	30	32	30		29
P créat. phos.	0,8	0,4	1						0	0	1,5	2,6		0
P pyrophos.	8,5	7,3	5,5						8	6	13	4		7
P 180	9	11	10,5						5	14	8	18		10
P acido-sol.	105	103	99						94	98	114	125	118	101
Graisses totales	6000	5560	5940	4900	5030	7400	6000	5590	5660	6090	6500	5470	5730	4660
Acides gras	2730	2630	3600	2450	2620	2640	3090	2610	2480	3410	4100	2790	2880	2140
Insaponifiable	763	635	455	567	438	627	753	520	406	903	425	418	613	578
P lipidique	142	146	158	120	132	175	171	159	164	161	144	151	160	127
P A h	15	12	32	25	16	16	40	15	31	36	29	36	39	33
P total	302	313	335	280	278	335	380	305	330	330	300	303	331	271
Ammoniaque								10	11	8	8	10	6	8
Urée								21	14	40	51	48	20	18
Créatinine totale									7,5	11		11	13	11

plus importantes ; la teneur moyenne est de 2.800 ± 600 mgrs pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *substances insaponifiables* sont importantes et très variables ; la teneur moyenne est de 566 ± 170 mgrs pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *phosphore lipidique* peuvent présenter des variations assez notables ; la teneur moyenne est de 150 ± 27 mgrs de phosphore pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *phosphore alcoolique hydrosoluble (P Ah)* sont très variables ; la teneur moyenne est de 28 ± 14 mgrs de phosphore pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *phosphore total* ne présentent que des variations faibles d'un animal à l'autre ; la teneur moyenne est de 312 ± 24 mgrs de phosphore pour cent grammes de tissu frais.

Les teneurs en *urée* varient de 21 à 51 mgrs pour cent grammes frais.

Les teneurs en *créatinine* sont faibles et varient de 7,5 à 13 mgrs pour cent grammes de tissu frais.

Nous avons effectué dans quelques cas le dosage du *sodium*, du *potassium* et du *calcium* dans le foie et nous en donnons ci-dessous les résultats :

		Na En mgr.	K % gr. frais	Ca %
Chien n° I		75,6	»	5,9
—	III	106	»	4,6
—	V	73,3	241	1,7
—	VI	89,5	270	1,5
—	35	96	276	5,8

On voit que la teneur de ces métaux est assez variable dans les différents foies, la variation est surtout accusée pour le sodium et le calcium.

DISCUSSION.

Nous voyons tout de suite que, comme dans le cas du muscle, les constituants du foie qui présentent d'un animal à l'autre les variations de concentrations les plus faibles sont l'eau, le phosphore acido-soluble, le phosphore total, le phosphore lipi-

dique et en plus les orthophosphates. Pour tous les autres composés, sauf pour le glycogène, nous trouvons des valeurs qui se groupent souvent assez bien autour d'une moyenne, mais, comme dans le cas du muscle, il peut exister des écarts très importants d'un animal à l'autre.

Donc ici aussi il semble bien que pour certains composés (eau, phosphore lipidique, phosphore acido-soluble, phosphore total, orthophosphates) on puisse définir une composition moyenne du foie avec une approximation suffisante, mais on ne le peut pas pour tous les autres composés.

★ ★

Nous allons examiner maintenant ce que peut nous apprendre la connaissance des concentrations de certains composés.

On trouve des quantités relativement importantes d'*orthophosphates* et les variations de leurs concentrations dans le foie sont assez faibles entre les différents animaux. Ce fait peut être expliqué, partiellement au moins, par la très faible quantité de composés phosphoriques labiles (phosphagène et acide adényl-pyrophosphorique) existant dans le foie. Cette faible quantité de *composés phosphoriques labiles* du foie fait penser que cet organe ne joue pas de rôle important dans le métabolisme général de ces composés.

Le *phosphore acido-soluble* est important et assez constant d'un animal à l'autre, ce qui permet donc de dire qu'il doit exister dans le foie aussi une régulation des composés phosphoriques acido-solubles. Comme on ne connaît que 45 % des composés qui le constituent on ne peut préciser par quels intermédiaires cette compensation se réalise.

Les teneurs en *phosphore lipidique* sont beaucoup plus variables dans les foies des différents chiens que dans les muscles. Il faut remarquer que les plus fortes teneurs en phosphore lipidique se trouvent dans les foies où les teneurs en graisses totales sont aussi les plus fortes et inversement. Ces faits sont en accord avec les résultats de MAYER et SCHAEFFER, CAHN et BONOT, ARTOM, etc., qui constatent que l'augmentation de la teneur en graisses du foie est toujours accompagnée d'une augmentation de la teneur en phosphore lipidique. La

généralité de ce parallélisme confirme l'idée que le phosphore lipidique joue un rôle important dans le remaniement des graisses effectué par le foie. Il est curieux de constater qu'il n'existe pas de parallélisme entre les variations des teneurs en phosphore lipidique et en acides gras.

Le phosphore total du foie est très important et varie très peu d'un animal à l'autre, beaucoup moins que les différents constituants phosphoriques qu'on peut doser.

Ceci fait penser que, comme dans le cas du muscle, les différents constituants phosphoriques du foie sont liés entre eux de telle sorte que la variation de concentration de l'un est compensée par une variation de concentration des autres.

Les teneurs en *graisses totales* sont élevées dans les foies que nous avons analysés. On peut s'étonner de les trouver beaucoup plus régulières dans le foie que dans le muscle des différents animaux. Les variations que nous avons pu constater ne dépassent pas en effet 14 % dans le cas du foie, alors qu'elles atteignent 30 % dans le cas du muscle. On peut penser que cette constance relative de la teneur en lipides du foie est la conséquence du rôle que joue cet organe pour la transformation et pour la répartition des lipides dans l'organisme.

Dans quelques foies on peut constater qu'une forte teneur en glycogène est accompagnée d'une faible teneur en graisses totales, mais ce fait n'est pas général.

En général, la teneur en *urée* est plus faible dans le foie que dans le muscle, ce qui fait penser, contrairement à l'opinion de MANN et MAGATH que le muscle est au moins aussi important que le foie comme organe producteur d'urée.

En résumé nous avons pu dégager de la comparaison des compositions du foie chez différents animaux un certain nombre de faits physiologiques importants, mais nous avons vu que la teneur en substances de réserves des foies d'animaux, placés dans des conditions de nutrition identiques pendant plusieurs semaines, n'est pas suffisamment constante pour pouvoir être prise comme témoin de la composition d'un foie.

Comme dans le cas du muscle nous avons alors décidé de

prélever dans nos expériences sur la contraction musculaire un fragment de foie pour nous servir de témoin pour la composition de cet organe. Pour connaître la précision de cette manière de faire nous avons analysé deux fragments du foie d'un même animal.

VARIATIONS DE COMPOSITION ENTRE DEUX FRAGMENTS D'UN FOIE

On peut croire *a priori* que la répartition des réserves à l'intérieur de cet organe est assez uniforme. Cependant l'étude histologique révèle pour le glycogène, aussi bien que pour les lipides, une répartition inégale. KÜLZ, en 1890, a observé dans différents fragments d'un foie des variations de la teneur en glycogène atteignant 12 %. Des résultats analogues ont été obtenus récemment par RATHERY et ses collaborateurs.

Afin de connaître, pour les corps qui nous intéressent, les variations de concentration possibles à l'intérieur du foie, nous avons analysé deux fragments du foie de deux chiens. On trouvera dans le tableau n° 4 le résultat de ces analyses.

Nous n'avons pas fait porter nos analyses sur les composés phosphoriques labiles; nous avons en effet attiré plus haut l'attention sur la faible concentration de ces composés dans cet organe et dès lors sur leur rôle possible.

Les composés qui présentent les variations de concentration les plus faibles dans un foie sont l'eau et le *phosphore total*. Les teneurs en eau en effet ne varient d'un échantillon à l'autre que de 0,7 et de 0,8 %, et les teneurs en phosphore total que de 2 et de 3,4 %.

Les *graisses totales*, les *acides gras* et les *substances insaponifiables* présentent des variations de concentration d'environ 8 %, cependant chez un animal la teneur en acides gras est la même dans les deux échantillons de foie examinés.

Le *phosphore lipidique* est, chez un animal, à la même concentration dans les deux fragments de foie examinés, chez un

autre animal au contraire les teneurs varient de 9 %; d'ailleurs dans ce cas la plus forte teneur en phosphore lipidique est accompagnée de la plus forte teneur en graisses totales et non en acides gras.

TABEAU N° 4

Variation de la composition à l'intérieur du foie.

	CHIEN N° 26			CHIEN N° 27		
			Variation %			Variation %
Eau	70,5	70,0	0,7	71,4	70,8	0,8
Réducteur glucidique ..	317	268	15,5	3680	3870	5
Acide lactique	108	86	20,5	146	131	10
Graisses totales.....	7400	6780	8,5	6000	6540	8
Acides gras.....	2640	2380	9,7	3090	3050	1,2
Insaponifiable	627	683	8	753	685	9
P lipidique	175	174	0,5	171	189	9,5
P Ah	16	23,2	31	40	17	53
P total	335	346	3,4	380	372	2

	CHIEN III			CHIEN V			CHIEN VI		
			Variat. %			Variat. %			Variat. %
Réducteur glucidique	318	291	8,5	720	1250	42	1850	2010	8
K				245	241	1,5	295	270	8,5
Na	106	117	9,5	61,3	73,3	16,5	95,2	89,5	6
Ca	4,6	4,6	0	0,4	1,7		0,7	1,5	50

Les teneurs en *composés réducteurs glucidiques* peuvent présenter à l'intérieur du foie des variations de concentration allant jusqu'à 42 %. De même les teneurs en *acide lactique* sont très variables, et nous avons pu constater des différences de teneurs de 10 et de 20 %.

Les teneurs en *sodium*, en *potassium* et en *calcium* présentent aussi des variations très importantes à l'intérieur du foie.

RÉSUMÉ.

On constate donc à l'intérieur du foie que la teneur en eau et en phosphore total est remarquablement constante et que la teneur en lipides et en phosphore lipidique ne présente que des variations faibles. Les composés réducteurs glucidiques, l'acide lactique, le sodium, le potassium et le calcium se trouvent souvent à l'intérieur d'un foie à des concentrations voisines, mais il peut y avoir parfois pour ces composés des différences de teneurs importantes d'un fragment à l'autre.

Dans l'ensemble un fragment de foie constitue un témoin satisfaisant de la composition de l'organe entier et c'est pour cette raison que, dans nos expériences sur les modifications biochimiques qu'entraîne le travail musculaire, nous avons au début de chaque expérience prélevé sur l'animal un fragment de foie.

COMPOSITION DU SANG ET SES VARIATIONS D'UN ANIMAL A L'AUTRE

Nous avons poursuivi sur le sang la même étude que sur le foie et le muscle et on trouvera réunis dans le tableau n° 5 les résultats de nos analyses du sang de différents chiens normaux.

Les teneurs en *eau* présentent d'un animal à l'autre des variations faibles, mais cependant beaucoup plus importantes que dans le cas du muscle et du foie. La teneur moyenne est de $79,8 \pm 3,5$ grs pour cent grammes de tissu frais.

La *glycémie* est très variable, sa valeur moyenne est de 90 ± 38 mgrs de glucose pour cent grammes frais.

Les teneurs en *acide lactique* sont elles aussi essentiellement variables avec l'animal. La teneur moyenne est de 32 ± 20 mgrs pour cent grammes frais.

La teneur en *orthophosphates*, bien que très faible, présente des variations importantes. La teneur moyenne est de $2,7 \pm 1,2$ mgrs de phosphore pour cent grammes frais.

La teneur en *phosphagène* est pratiquement nulle.

TABLEAU N° 5

Composition du sang de différents chiens.

CHIEN N°.....	18	19	22	23	24	25	29	30	31	32	33	34	35
Eau.....	78,6			79,7		84,4	81,1	81,6	82,3	80,7	80,5	76,6	75,2
Réducteur glucidique.....	412	80	81	92	106	128	72	88	89	53	55	80	116
Acide lactique.....	42	30	20	49	40	69	49	27	49	32	25	42	25
P orthophos.....	4,1	4,6	2,5	2,6	3,3	2,1	2,8	3		2,6	3,1	2,3	2,8
P créat. phos.....			0					0,3		0,4	0,4	0	0
P pyrophos.....	2,7	2	2,3	2,1	1,1	2,3	0,9	3,2		2	1,9	2,5	1,3
P 480.....	2,4	3,7	3,9	5	5	5	4	5		2,2	5,4	4	3,6
P acido-sol.....	25	28	32	30	25	28	28	33		29	33,5	31,7	29,9
Graisses totales.....	1030	930	910	1010	786	912	750	712	877	932	932	870	682
Acides gras.....	338	335	321	351	265	290	224	221	306	349	359	278	222
Insaponifiable.....	265	271	270	288	243	239	212	207	222	279	202	236	166
P lipidique.....	17,5	15,6	15,6	15,9	13,8	16	15	13,1	14,3	16	17,7	15,6	12,4
P total.....	43	41	45	44	37	43	41	43	38	44	48	40	43,1
Ammoniaque.....								2,8	0,8	1,6	3,6	2,2	2
Urée.....								8	27	12	22	17	22
Créatine.....							2,1	1,2		1,7	1,8	0,1	0,5
Créatinine.....										0,6	1,1	2,2	1,5

Les teneurs en *acide pyrophosphorique* sont aussi très faibles, tout en présentant de fortes variations. La teneur moyenne est de $2 \pm 1,1$ mgrs de phosphore pour cent grammes frais.

Les teneurs en *esters hexose-phosphoriques facilement hydrolysables* présentent de grands écarts d'un animal à l'autre. La teneur moyenne est de $4,1 \pm 1,5$ mgrs de phosphore pour cent grammes frais.

Le *phosphore acido-soluble* a une teneur beaucoup plus constante que les différents composés phosphoriques envisagés ci-dessus. Sa teneur moyenne est de $29,5 \pm 4$ mgrs pour cent grammes frais.

Les teneurs en *graisses totales* varient d'un animal à l'autre dans de grandes limites. La teneur moyenne est de 875 ± 190 mgrs pour cent grammes frais. De même les teneurs en *acides gras* et en *substances insaponifiables* sont très variables. Les teneurs moyennes sont respectivement de 297 ± 70 et de 238 ± 60 mgrs pour cent grammes frais.

Les teneurs en *phosphore lipidique* se groupent assez bien autour d'une moyenne de $15,3 \pm 2,6$ mgrs de phosphore pour cent grammes frais.

Le *phosphore total* ne présente d'un animal à l'autre que des variations faibles. Sa teneur moyenne est de 43 ± 5 mgrs pour cent grammes frais.

Les teneurs en *urée* sont importantes et varient de 8 à 27 mgrs pour cent grammes frais.

On ne trouve dans le sang que très peu de *créatine* et de *créatinine* ; leurs concentrations sont cependant très variables.

Dans quelques cas, nous avons effectué dans le sang le dosage du *sodium*, du *potassium* et du *calcium*. Nous donnons ci-dessous le résultat de ces analyses :

MGRS % GRS FRAIS DE	Na	K	Ca
—	—	—	—
chien n° IV	264	30,7	4,2
— V	268	15,9	4,9
— VI	254	26,6	4,7
— 34	268	24,6	5,5
— 35	276	24	5,8

On voit que la teneur en sodium du sang est remarquablement constante d'un chien à l'autre. Au contraire, les teneurs en potassium et en calcium peuvent varier dans des proportions importantes.

DISCUSSION

Comme dans le cas du muscle et du foie, les constituants du sang qui présentent d'un animal à l'autre la marge de variation la plus faible sont l'eau, le phosphore lipidique, le phosphore acido-soluble et le phosphore total.

Pour tous les autres composés nous trouvons des valeurs qui se groupent souvent assez bien autour d'une moyenne, mais il peut exister des écarts importants d'un animal à l'autre.

Il faut remarquer que la variation possible de la teneur en eau du sang normal est beaucoup plus accusée que pour le muscle et le foie. Ce fait n'est guère étonnant, puisque les variations de la teneur en eau du sang sont le témoin de l'importance plus ou moins grande du transport d'eau nécessaire pour assurer la régulation thermique de l'animal.

Nous avons vu que les teneurs du sang en *orthophosphates*, en *acide créatine-phosphorique*, en *acide pyrophosphorique* et en *esters hexose-phosphoriques facilement hydrolysables* sont très faibles, ce qui fait penser que ces composés ne jouent pas dans le sang un rôle aussi important que dans le muscle.

Les variations de teneur en *phosphore lipidique* sont presque toujours parallèles aux variations de teneur en *graisses totales* et en acides gras, ce qui prouve que le transport des graisses par le sang est accompagné d'un transport de phosphore lipidique.

Le *phosphore total* du sang est à peu près constant d'un animal à l'autre. Les différents composés qui le constituent sont moins bien connus que pour les autres tissus, en effet, ceux que nous avons pu doser dans le sang ne représentent en moyenne que seulement 56 % du phosphore total (1).

(1) On sait qu'il existe dans le sang des acides glycéro-phosphoriques ; il faut toutefois faire remarquer qu'ils peuvent être dosés en partie avec les esters hexose-phosphoriques facilement hydrolysables.

Bien que nos chiens fussent à jeun depuis 24 heures, la *glycémie* est extrêmement variable d'un animal à l'autre.

Les variations très importantes des teneurs en *acide lactique* et en urée n'ont rien d'étonnant, puisque nous avons vu dans le muscle et dans le foie que ces deux composés sont à des concentrations très variables d'un animal à l'autre.

Les teneurs en *créatinine totale* sont excessivement faibles et du même ordre de grandeur que l'acide créatine-phosphorique.

Il est à remarquer que le *sodium* est le métal alcalin le plus abondant dans le sang, c'est au contraire le *potassium* dans le foie et dans le muscle.

En résumé on voit donc qu'il est impossible de prendre une composition moyenne du sang comme témoin valable pour un animal placé dans des conditions identiques. Nous avons donc décidé d'analyser un échantillon de sang prélevé sur l'animal avant l'expérience.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous avons montré que des animaux maintenus pendant plusieurs semaines à un régime de nutrition identique ne présentent pas des teneurs constantes en substances de réserve de leurs muscles, foies et sang. Cependant certains éléments comme l'eau, le phosphore lipidique, le phosphore acido-soluble et le phosphore total ne présentent que des variations de teneurs très faibles d'un animal à l'autre. Tous les autres constituants, s'ils se groupent souvent assez bien autour d'une valeur moyenne, peuvent présenter parfois des différences de teneurs très importantes d'un animal à l'autre. Il est donc impossible de prendre comme témoin de la composition du muscle, foie et sang d'un animal des valeurs moyennes déterminées sur des animaux placés dans des conditions identiques. Le meilleur moyen est de recourir à la composition du muscle homologue, d'un fragment de foie et d'un échantillon de sang prélevés sur l'animal d'expérience. Nous avons montré qu'une

telle méthode fournit en général des résultats très satisfaisants; cependant pour certains composés, et en particulier pour les réserves lipidiques et glucidiques, on trouve parfois même entre muscles homologues des différences de concentration très grandes.

De tous nos résultats analytiques on peut déduire certains points importants que nous allons examiner rapidement.

TABLEAU N° 6

Composition moyenne du muscle, sang
et foie, du chien normal.

	MUSCLE	SANG	FOIE
Eau.....	75 ± 1,1	79,8 ± 3,5	70,9 ± 1,2
Réduct. glucidique	380 ± 220	90 ± 38	235,0 ± 2125
Acide lactique....	113 ± 75	32 ± 20	83 ± 67
P orthophos.....	35 ± 11	2,7 ± 1,2	28 ± 5
P créat. phos.....	28 ± 10	0 à 0,4	0 à 2,6
P pyrophosphi....	31 ± 9	2 ± 1,1	7,4 ± 4,5
P 180.....	14 ± 7	4,1 ± 1,5	10,7 ± 6,5
P acidisol.....	126 ± 48	29,5 ± 4	106 ± 44
Graisses totales...	3000 ± 1000	875 ± 90	5800 ± 800
Acides gras.....	2000 ± 1000	297 ± 70	2800 ± 600
Insaponifiable....	178 ± 60	238 ± 60	566 ± 170
P lipidique.....	53 ± 6	15,3 ± 2,6	150 ± 27
P A h.....	42 ± 15		28 ± 14
P total.....	208 ± 25	43 ± 5	312 ± 24
Ammoniaque.....	9 à 25	0,8 à 3,6	6 à 11
Urée.....	16 à 72	8 à 27	14 à 51
Créatinine totale..	258 à 366	1,2 à 2,9	7,5 à 13
Na.....	16,9 à 58	266 ± 10	73,3 à 106
K.....	241 à 398	24,4 ± 7	241 à 276
Ca.....	0,8 à 3,9	5 ± 0,8	1,5 à 5,9

Nous avons réuni dans le tableau n° 6 la composition moyenne du muscle, foie et sang que nos résultats permettent d'établir.

On voit que, malgré les variations possibles, la composition reste toujours caractéristique du tissu envisagé. On doit en

déduire vu la grande solubilité et la facilité de diffusion de certains corps que cette composition caractéristique ne peut être maintenue que si ces corps sont fixés dans les tissus sous des formes qui les soustraient en grande partie aux phénomènes de diffusion.

Examinons maintenant comparativement dans chaque tissu la concentration des différents composés que nous avons dosés et les enseignements qu'on peut en tirer.

Eau. — La teneur en eau est un peu plus élevée dans le muscle que dans le foie, et elle est remarquablement constante dans ces tissus. La teneur en eau du sang est plus forte, et elle est susceptible de variations assez notables, ce qui est dû au transport d'eau par le sang pour assurer la régulation thermique de l'animal.

Lipides. — Les teneurs en lipides du muscle sont assez variables d'un animal à l'autre, il semble donc que ce tissu puisse accumuler facilement des réserves de graisses. La teneur du foie en lipides est beaucoup plus élevée et beaucoup plus constante d'un animal à l'autre ; ce qui fait penser que cet organe n'accumule normalement des graisses que jusqu'à une certaine concentration.

On sait que la transformation des graisses semble liée à la présence des lipides phosphoriques ; la teneur en phosphore lipidique du muscle ne varie pas parallèlement à la teneur en graisses, ce qui confirme l'hypothèse qu'une partie des graisses est entreposée purement et simplement dans ce tissu. Au contraire, la forte teneur en phosphore lipidique du foie (trois fois celle du muscle) et les variations parallèles de celle-ci avec les teneurs en lipides est en concordance avec le rôle du foie fonctionnant comme organe de transformation des graisses. Le transport des graisses par le sang s'accompagne d'augmentations de sa teneur en phosphore lipidique et ne semble pas susceptible, chez un animal normal, de grandes variations d'intensité.

Glucides. — Malgré l'alimentation régulière des différents animaux, le foie peut contenir des quantités très variables de glycogène. Il y a une indépendance assez marquée entre les

teneurs en glucides du foie et celles du muscle ; ce qui confirme les résultats de RATHERY et de ses collaborateurs.

En tenant compte des résultats d'EMBDEN et HABS qui montrent l'augmentation de la teneur en glycogène avec l'entraînement du muscle, on peut déduire que l'accumulation des glucides dans le muscle n'est pas déterminée seulement par l'apport alimentaire, mais dépend aussi de l'activité fonctionnelle de cet organe.

On ne saisit pas de rapports entre la glycémie et les teneurs en glucides du muscle ou du foie.

Acide lactique. — La teneur en acide lactique du muscle est en général plus élevée que celle du foie. Presque toujours les fortes teneurs en acide lactique du muscle sont accompagnées de fortes teneurs en acide lactique dans le foie, ce qui signifie peut-être qu'une partie de l'acide lactique musculaire est transportée dans le foie en vue d'une synthèse ultérieure en glycogène. Nous ne constatons pas de parallélisme étroit entre les teneurs en acide lactique du sang et celles du foie ou du muscle.

Composés phosphoriques. — Il est extrêmement frappant de constater que les teneurs en orthophosphates sont du même ordre de grandeur dans le muscle et dans le foie, alors qu'elles sont dix fois plus faibles dans le sang. Une telle différence de concentration, pour un composé soluble et diffusible, montre que les orthophosphates doivent être fixés dans le muscle et dans le foie sous une forme telle qu'ils ne sont plus soumis aux phénomènes de diffusion.

Nous avons vu l'importance capitale de l'acide créatine-phosphorique, de l'acide adényl-pyrophosphorique et des esters hexose-phosphoriques pour le fonctionnement du tissu musculaire et pour la dégradation des glucides. Il n'est donc pas étonnant de trouver dans des tissus à fonction et à métabolisme différents ces trois composés à des concentrations beaucoup plus faibles que dans le tissu musculaire. Ces trois composés doivent d'ailleurs jouer le même rôle (1) dans le foie et dans le sang que dans le muscle, leur concentration plus faible doit

(1) On sait en effet qu'on a pu isoler du foie et du sang des esters hexose-phosphoriques identiques à ceux du muscle.

déterminer simplement des vitesses de réaction plus faibles. Nous constatons souvent l'absence presque complète de l'acide créatine-phosphorique dans le foie et dans le sang, ce qui fait songer que ces composés ne jouent pas de rôle important dans le métabolisme de ces tissus.

L'ensemble des composés phosphoriques acido-solubles ne présente dans le cas du muscle, du foie et du sang que des variations de concentration faibles d'un animal à l'autre, ce qui nous fait penser qu'à l'intérieur de chaque organe il existe une sorte de compensation entre les différents composés phosphoriques acido-solubles. Dans le cas du muscle la grande quantité d'orthophosphates, d'acide créatine-phosphorique, d'acide adényl-pyrophosphorique et d'esters hexose-phosphoriques facilement hydrolysables, permet d'affirmer que la compensation se fait en majorité entre ces quatre composés. On peut même considérer que la teneur en orthophosphates à un moment donné est déterminée par les vitesses relatives des phénomènes d'hydrolyse et de reformation des composés phosphoriques labiles. Au contraire, dans le cas du foie et du sang on ne sait pas par quels intermédiaires se fait la régulation des composés phosphoriques acido-solubles, puisqu'on ne connaît avec certitude que respectivement 45 et 30 % des corps qui le constituent.

Le phosphore total est lui aussi à peu près constant d'un animal à l'autre aussi bien dans le muscle que dans le foie et dans le sang, ses teneurs sont cependant très différentes pour chaque tissu ; ceci prouve que, dans chaque organe, il existe une régulation de tous les composés phosphoriques. L'existence de cette régulation implique que tous les composés phosphoriques sont fixés en quelque sorte sous des formes non soumises à la diffusion.

Urée. — Les teneurs en urée du muscle sont en général plus fortes que celles du foie correspondant ; ceci nous a déjà permis de dire que le muscle pouvait former de l'urée tout aussi bien que le foie. Si on examine en même temps les teneurs en urée du muscle et du sang d'un même animal, on peut être encore plus affirmatif, puisque l'on constate un parallélisme entre les teneurs en urée du sang et celles du muscle. Dans les deux tissus l'urée est toutefois à des concentrations très différentes,

et les différences de teneurs entre ces deux tissus sont très variables d'un animal à l'autre. On ne trouve au contraire aucun parallélisme entre les teneurs en urée du foie et du sang. Le muscle doit donc produire de l'urée, et la diffusion de celle-ci dans le sang ne semble pas se faire avec une grande vitesse.

Sodium, potassium, calcium. — En accord avec les résultats récents nous voyons que dans le sang le sodium a une concentration en moyenne cinq fois plus importante que dans le muscle et 2,5 fois plus importante que dans le foie, alors qu'au contraire la teneur en potassium y est 10 fois plus faible que dans le muscle ou dans le foie. Ces différences de concentration considérables montrent que ces métaux sont dans les tissus sous des formes qui les soustraient aux phénomènes de diffusion.

**Variation de composition du muscle, du sang
et du foie
après un travail musculaire prolongé**

Voulant étudier la variation de composition du muscle, du sang et du foie après le travail musculaire, il nous faut d'abord connaître la composition de ces tissus avant l'expérience. Nous avons vu que le meilleur procédé consiste à prélever sur l'animal un échantillon de sang, un fragment de foie et le muscle homologue de celui que nous analyserons en fin d'expérience. Nous avons montré qu'une telle méthode ne nous renseigne pas exactement sur la composition des tissus puisque pour certains composés les différences de teneur entre muscles homologues et entre fragments d'un foie peuvent être importantes. En conséquence, on ne peut songer à connaître d'une façon absolument quantitative les variations de concentration des différents constituants chimiques au cours d'une expérience. On ne pourra interpréter une variation avec certitude que si *elle est supérieure aux variations possibles entre témoins ou si elle se produit toujours dans le même sens.*

C'est ainsi que, la concentration en glucides étant très variable même à l'intérieur du muscle ou du foie, on ne pourra saisir une modification avec certitude que si à la fin de l'expérience la teneur en glucides a diminué d'au moins 50 %. Un tel résultat demande donc une *expérience violente ou de longue durée.*

De même les grandes variations possibles de la teneur en acide lactique entre deux muscles homologues ou entre deux fragments d'un foie imposent des expériences où la variation

de teneur en acide lactique soit considérable ; *a priori* ce doit être dans des expériences violentes ou de longue durée.

Nous avons vu que certains composés phosphoriques, acide créatine-phosphorique, acide adényl-pyrophosphorique s'hydrolysent et se reforment avec une grande vitesse. Pour pouvoir saisir avec plus de certitude les variations de leurs concentrations au cours de l'activité et éventuellement pouvoir les relier avec d'autres modifications chimiques il faudra forcer au maximum les mécanismes de dégradation par des expériences violentes ; de cette façon les mécanismes de reformation deviendront moins importants vis-à-vis des mécanismes de dégradation.

Les teneurs en lipides et en lipides phosphoriques de muscles homologues et de fragments de foie étant souvent concordantes, on pourra interpréter leurs variations avec certitude même si elles sont peu importantes pourvu qu'elles soient toujours de même sens. D'ailleurs la connaissance des variations de concentration des lipides dans le sang permettra d'interpréter plus sûrement leurs variations dans le muscle et dans le foie.

C'est pour ces raisons que nos expériences sur le travail musculaire ont toujours été d'assez longue durée (au moins deux heures) et toujours aussi violentes que le permet le maintien de l'intégrité fonctionnelle.

★
★

Malgré toutes les précautions que nous avons prises pour obtenir des témoins aussi valables que possible, on pourra nous faire une objection importante. En effet nous prélevons avant nos expériences un muscle homologue, un fragment de foie et un échantillon de sang, nous faisons effectuer à l'animal un très grand nombre de secousses musculaires violentes et nous considérons à la fin de l'expérience que les modifications des compositions que nous constatons sont dues à des contractions musculaires. On doit se demander quelle peut être la répercussion possible du prélèvement des témoins sur la composition à la fin des expériences. On sait que des saignées

successives et importantes modifient profondément la composition du sang ; on peut penser de même que l'excision d'un muscle et l'ablation d'un lobe du foie peuvent se répercuter d'une façon plus ou moins importante sur la composition du muscle symétrique et du reste du foie. Pour savoir exactement quelle importance il faut attribuer à ces objections on devrait dans des expériences de contrôle effectuer les mêmes prélèvements et rechercher au bout de 2 à 3 heures (durée des expériences de contraction) s'il existe vraiment des modifications de la composition du muscle, sang et foie. Malheureusement les résultats d'une telle expérience ne seraient pas facilement interprétables. En effet après s'être remis du choc opératoire des premiers prélèvements l'animal se débat plus ou moins violemment et les résultats seront ceux d'un travail musculaire. On pourrait remédier à ces inconvénients par une anesthésie profonde et continue, mais le trouble apporté par une telle anesthésie est considérable.

Nous croyons que le type d'expériences que nous avons choisi (2 secousses musculaires maximales par seconde et ce pendant au moins 2 heures) amène des changements de composition suffisamment importants pour que le trouble possible apporté par le prélèvement des témoins puisse être pratiquement négligé.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX :

Après le prélèvement des témoins (voir techniques), nous avons provoqué les contractions musculaires soit par intoxication légère à la strychnine appuyée d'excitations galvaniques, soit par des excitations galvaniques seules. Pour cela, nous plaçons une électrode dans le voisinage du plexus sacro-lombaire et une autre dans la masse musculaire lombaire ; en faisant varier la place des électrodes et l'intensité des excitations électriques, on peut obtenir soit la contraction d'un seul groupe musculaire, soit des contractions plus ou moins généralisées. Les excitations électriques sont produites à l'aide d'une bobine de DUBOIS-REYMOND, dont on interrompt le courant continu du primaire par un métronome battant la seconde. On effectue les

excitations par séries de trois ou quatre minutes séparées par des intervalles de repos d'une minute. Les contractions obtenues sont maximales, et on arrête l'expérience en temps voulu.

Dans le cas des chiens 29 et 30 nous avons placé les électrodes de façon à faire contracter seulement le muscle vaste externe sur lequel portent les analyses ; dans ces cas la température de l'animal est restée à peu près constante pendant toute la durée de l'expérience ; au contraire, chez les autres animaux, où les contractions intéressaient un domaine plus étendu, la température s'est élevée progressivement pendant l'expérience.

Nous avons réuni dans les tableaux 7, 8, 9, 10, 11 les indications expérimentales complètes et les résultats analytiques.

Nous allons d'abord examiner les variations de composition qu'un travail prolongé détermine dans le muscle ; nous verrons ensuite les répercussions sur la composition du sang et du foie.

MUSCLE.

La teneur en *eau* du muscle ne varie que très peu après un travail prolongé ; la teneur finale ne diffère de la teneur initiale que de — 0,5 à + 0,3 %.

L'ensemble des *composés réducteurs glucidiques* diminue toujours très fortement ; les diminutions constatées sont au minimum de 23 et au maximum de 92 %.

Contrairement à ce que l'on pouvait attendre, la teneur en *acide lactique* du muscle n'augmente jamais après un grand nombre de secousses maximales ; elle diminue même et les diminutions sont comprises entre 17 et 75 %.

La concentration en *orthophosphates* augmente toujours très fortement ; l'augmentation la plus faible est de 49 %, la plus forte de 244 %.

Dans presque tous les cas, la teneur en *acide créatine-phosphorique* diminue beaucoup ; cette diminution est comprise entre 22 et 100 % ; dans un seul cas, nous avons constaté une augmentation de 42 %.

Dans tous les cas la teneur en *acide pyrophosphorique* diminue fortement ; la plus faible diminution est de 32 %, la plus forte de 84 %.

TABLEAU N° 7

Chien n° 21. 20 kgr.

10 h. 40 prise de sang. 38°5

11 h. 20 prise de foie.

11 h. 40 prise de muscle.

13 h. 05 37°5 injection de 0,22 mg. de sulfate de strychnine par kg. Excitations électriques : 2 secousses par seconde ; séries de secousses pendant 4 minutes, séparées par des repos de 1 minute.

14 h. 10 38°6

16 h. 23 41°6

16 h. 45 prises de muscle, sang et foie.

	MUSCLE		SANG		FOIE	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Eau.....	74,6	74,4	73,7	69,5	70,4	71,1
Réducteur glucidique	270	114	85	48	1530	202
Ac. lactique	165	41	23	52	41	63
P orthophos.....	32	110	2,6	5,7	28	33
P créat. phos.....	28	0			0,4	2,3
P pyrophos.	28	8			7,3	2,2
P 180	16	8	6,3	8,4	11	9
P acidisol	112	137	31	32	103	90
Graisses totales.....	3070	2840	874	1060	5560	5540
Ac. gras.....	2180	2030	305	361	2630	2850
Insaponifiable			260	275	635	590
P lipidique	55	54	15,1	17,1	146	146
P Ah.....	38	35			12	20
P total.....	207	211	44	54	313	320

Les variations des teneurs en *esters hexose-phosphoriques facilement hydrolysables* (P 180) ne sont pas régulières. On constate soit des augmentations atteignant 75 %, soit des diminutions allant jusqu'à 97 %.

Dans les cas où un grand nombre de muscles se contractent, la teneur en composés phosphoriques acido-solubles augmente

TABLEAU N° 8

Chien n° 22. 20 kg.

10 h. prise de sang.

10 h. 50 prise de foie. 38°3.

11 h. prise de muscle. 38°4.

12 h. 30 0,22 mg. de strychnine par kg. Excitations électriques : 2 secousses par seconde ; séries d'excitations pendant 4 minutes séparées par des repos de 1 minute.

13 h. 30 39°

14 h. 40°

14 h. 25 40°7 prises de muscle, sang et foie.

	MUSCLE		SANG		FOIE	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Eau	74,9	75,1			71,5	71,8
Réducteur glucidique	340	26	81	65	563	45
Acide lactique.....	37	23	20	79	27	42
P orthophosphorique	35	52	2,5	3,5	24,5	30
P creat. phosphorique.....	26	37			1	2,3
P pyrophosphorique	27	48	2,3	2,5	5,5	4
P 180.....	4	7	3,9	4,5	10,5	9
P acidisol.....	110	134	32	32	99	93
Graisses totales.....	2750	2640	910	906	5940	5930
Acides gras.....	1800	1640	321	354	3600	3480
Insaponifiable	83	120	270	251	455	387
P lipidique	54	52	15,6	15,4	158	151
P A h	46	58			32	22
P total.....	211	214	45	51	335	324

de 6 à 22 % ; au contraire, dans les cas où seul le vaste externe se contracte la teneur en composés phosphoriques acido-solubles diminue de 3 à 10 %.

Dans presque tous les cas les graisses totales diminuent légèrement et les variations des teneurs en *acides gras* et en

TABLEAU N° 9

Chien n° 32. 17 kg.

11 h. 35 prise de sang 39°6

12 h. prise de foie

12 h. 5 prise de muscle

12 h. 20 39°4

15 h. 30 39°5 Excitations électriques : 2 secousses par seconde; séries d'excitations pendant 3 minutes séparées par des repos de 1 minute. Se contractent seuls : la patte postérieure et les muscles lombaires et abdominaux.

16 h. 50 41°8

17 h. 30 42°9 prises de muscle, sang, foie

	MUSCLE		SANG		FOIE	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Eau	75,9	75,5	80,7	79,4	72,4	72,5
Réducteur glucidique ...	335	78	53	52	1100	172
Acide lactique	160	91	32	71	22	134
P orthophosphorique ...	46	90	2,6	4,7	32	39
P créat. phosphorique ..	23	18	0,4	0,2	1,5	0
P pyrophosphorique	38	7	2	1,6	13	9
P 180.....	15	0,5	2,2	2,9	8	8
P acido soluble	137	145	29	37	114	110
Graisses totales.....	3160	3040	932	1070	6500	6360
Acides gras.....	2160	2130	349	362	4100	3790
Insaponifiable	193	175	279	316	425	447
P lipidique	57	56	16	17	144	147
P Ah.....	46	49			29	30
P total	205	216	44	51	300	308
Ammoniaque	12	10	1,6	2	8,3	8,1
Urée	26	66	12	29	51	74
Créatine	267	286	1,7	3,5		
Créatinine	24	5	0,6	1,2		

substances insaponifiables sont du même ordre de grandeur que celles que nous avons pu constater entre deux muscles homologues.

Les teneurs en *phosphore lipidique* diminuent dans quatre cas de 2 à 4 % ; il y a constance dans un cas.

TABEAU N° 10

Chien n° 29. 17 kg.

11 h. 20 prise de sang 38°8

11 h. 45 prise de foie

12 h. prise de muscle

13 h. 40 Excitations électriques : 2 secousses par seconde; séries d'excitations pendant 3 minutes séparées par des repos de 1 minute.

13 h. 45 37°7

15 h. 30 37°7

15 h. 40 prises de muscle, sang, foie.

	MUSCLE		SANG		FOIE	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Eau	73,9	74,1	81,6	82,1	71	72,6
Réducteur glucidique...	25	20	72	129	3860	1735
Acide lactique	138	86	19	57	101	63
P orthophosphorique...	29	55	2,8	2,7		
P créat. phosphorique ..	39	19				
P pyrophosphorique	39	24	0,9	1,2		
P 180.....	7	9	4	6		
P acido-soluble	141	127	28	30		
Graisses totales.....	2380	2560	750	860	5590	6180
Acides gras.....	1580	1690	224	243	2610	3060
Insaponifiable	150	142	212	219	520	585
P lipidique ..	51	49	15	15	159	173
P Ah.....	52	69			15	9
P total.....	224	219	41	48	305	333
Ammoniaque	11	15		1	10	8
Urée	16	38		8,2	21	20
Créatinine totale.....	366	322	2,1	5,1		

Les variations de concentration en *composés phosphoriques solubles dans l'alcool, insolubles dans le benzène (P Ah)* sont

TABEAU N° 11

Chien n° 30. 18,2 kg.

10 h. 45 prise de sang. 38°6

11 h. prise de foie.

11 h. 20 prise de muscle, vaste externe et sterno-cleïdo-mastoïdien.

12 h. 38°4

14 h. 40 38°5 Excitations électriques : 2 secousses par seconde ; séries d'excitations pendant 3 minutes, séparées par des repos de 1 minute. Le vaste externe est le seul muscle se contractant.

16 h. 40 38°5

16 h. 45 prises de muscle, sang, foie.

	MUSCLE VASTE EXTERNE		SANG		FOIE		MUSCLE STERNOCLEIDO- MASTOÏDIEN	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Eau	74,8	75,0	81,6	80,5	70,7	70,9		
Réducteur glucidique ..	458	451	88	85	1970	1720	283	246
Ac. lactique.....	90	75	27	31	66	89		
P orthophos.....	42	69	3	6	30	43		
P créat. phos.....	27	16	0,3	0	0	0		
P pyrophos.....	40	27	3,2	3,0	8,0	6,0		
P 180.....	10	11	5	7	5	13		
P acido soluble.....	140	136	33	38	94	116		
Graisses totales.....	2730	2580	712	739	5660	6530		
Ac. gras.....	1500	1700	221	237	2480	2600		
Insaponifiable.....	161	168	207	224	406	442		
P lipidique.....	56	56	13,1	13,3	164	191		
P A h.....	57	68			31	31		
P total.....	222	216	43	50	330	380		
Ammoniaque.....	9	12	2,8	2,3	11	14	11	17
Urée.....	19	17	8	10	14	9	16	24
Créatinine totale.....	340	344	1,2	2,0	7,5	7,9		

du même ordre de grandeur que celles que nous avons pu constater entre deux muscles homologues.

La teneur en *phosphore total* ne varie pratiquement pas dans le muscle après un travail intense et prolongé.

Les teneurs en *ammoniaque* présentent des variations irrégulières : nous constatons une diminution de 17 % et des augmentations de 33 et de 36 %.

La teneur en *urée* augmente dans deux cas très fortement de 138 et de 154 ‰, cependant dans un cas elle diminue de 10 %.

Les teneurs en *créatinine totale* (créatine + créatinine) présentent des variations faibles et irrégulières : augmentation de 10 %.

FOIE.

La teneur en *eau* du foie augmente en général très peu après un travail musculaire intense et prolongé : les augmentations sont comprises entre 0,2 et 2 %.

L'ensemble des *composés réducteurs glucidiques* diminue toujours et souvent dans des proportions considérables : les diminutions vont de 13 à 92 %.

Les teneurs en *acide lactique* augmentent dans presque tous les cas : les augmentations, faibles en valeur absolue, sont très importantes en valeur relative ; elles sont comprises entre 35 et 510 %. Dans un cas il y a une diminution de 38 %.

La teneur en *orthophosphates* augmente toujours ; les augmentations sont comprises entre 18 et 43 %.

Les teneurs en *acide créatine-phosphorique* présentent des variations irrégulières et qui ne peuvent guère être interprétées ; la plus forte augmentation que nous avons constatée est de 1,9 mgrs de phosphore pour cent grammes frais. Dans un cas l'acide créatine-phosphorique a complètement disparu.

La teneur en *acide pyrophosphorique* diminue toujours ; la diminution est comprise entre 25 et 70 %.

La teneur en *esters hexose-phosphoriques facilement hydrolysables* (P 180) présentent des variations irrégulières ; nous constatons soit des diminutions allant jusqu'à 18 %, soit une augmentation de 160 %.

La teneur en *composés phosphoriques acido-solubles* ne présente que des variations relativement faibles ; on trouve soit

des diminutions allant jusqu'à 13 %, soit une augmentation de 23 %.

Les teneurs en *graisses totales*, en *acides gras* et en *substances insaponifiables* présentent des variations irrégulières assez accusées pour les acides gras.

Les teneurs en *phosphore lipidique* présentent des variations de concentration importantes ; on constate soit des diminutions allant jusqu'à 4,5 %, soit des augmentations allant jusqu'à 17 %.

Les variations de concentration en *composés phosphoriques solubles dans l'alcool insolubles dans le benzène (P Ah)* sont très irrégulières, très importantes en valeur relative, mais du même ordre de grandeur que celles que nous avons observées entre deux fragments d'un foie.

Le *phosphore total* ne présente en général que des variations faibles, cependant dans les deux cas où l'augmentation du phosphore lipidique est assez forte le phosphore total augmente de 9 et de 15 %.

Les teneurs en *ammoniaque*, ainsi que les teneurs en *urée*, présentent des variations faibles et irrégulières.

SANG.

La teneur en *eau* du sang présente des variations assez notables, nous constatons soit des diminutions allant jusqu'à 5,5 %, soit une augmentation de 1 %.

La *glycémie* peut diminuer après un travail intense et prolongé de 45 %, cependant dans deux cas la diminution est très peu marquée (2 et 3,5 %), et même dans un cas nous avons trouvé une hyperglycémie très importante (augmentation de 80 %).

La teneur du sang en *acide lactique* peut augmenter beaucoup (15 à 390 %) après un travail musculaire intense et prolongé ; toutefois, ces augmentations sont très faibles en valeur absolue, elles ne dépassent jamais 60 mgrs pour cent grammes de sang.

En général la teneur du sang en *orthophosphates* augmente, l'augmentation étant comprise entre 40 et 120 %. D'ailleurs, comme dans le cas de l'acide lactique, ces augmentations sont

faibles et en valeur absolue ne dépassent pas 3 mgrs. Dans un cas la teneur en orthophosphates ne varie pas au cours de l'expérience.

L'*acide créatine-phosphorique* se trouve dans le sang en quantité beaucoup trop faible pour qu'on puisse prendre utilement ses variations en considération.

La teneur en *acide pyrophosphorique*, un peu plus importante, présente des variations irrégulières mais extrêmement faibles.

La teneur en *esters hexose-phosphoriques facilement hydrolysables* (P 180) augmente dans tous les cas de 15 à 50 %.

La teneur en *composés phosphoriques acido-solubles* augmente elle aussi ; les augmentations sont comprises entre 3 et 28 %.

Sauf dans un cas, la teneur en *graisses totales* augmente toujours dans le sang après un travail musculaire intense et prolongé ; l'augmentation est comprise entre 3 et 21 %.

La teneur en *acides gras* augmente dans tous les cas de 4 à 18 %.

Les variations des teneurs en *substances insaponifiables* ne suivent pas régulièrement les augmentations des lipides : en général nous constatons des augmentations allant de 3 à 13 %, mais dans un cas il y a une diminution de 7 %.

La teneur en *phosphore lipidique*, pratiquement constante dans trois cas, augmente nettement dans deux autres de 6 et de 13 %.

La teneur en *phosphore total* augmente toujours de 13 à 23 %.

Dans les cas où nous avons pu effectuer le dosage de l'*urée* et de la *créatinine totale* dans le sang, nous constatons une augmentation de leur teneur.

DISCUSSION

Nous avons déjà dit que pour étudier la biochimie de la contraction musculaire *in vivo*, l'examen des modifications de composition chimique du muscle seul n'était pas suffisant, puisque les apports, que le muscle peut recevoir et les déchets

qu'il peut éliminer, peuvent masquer une partie des processus. Nous croyons donc plus instructif d'examiner ici les variations de concentration des divers composés, que nous avons dosés en même temps dans le muscle, le sang et le foie. Pour faciliter la lecture nous avons rassemblé dans le tableau 12 les variations de composition absolues et relatives que nous avons obtenues dans toutes nos expériences.

EAU.

Nous avons constaté dans le chapitre précédent que la teneur en eau du muscle et du foie ne présentait que des variations très faibles d'un chien à l'autre et qu'au contraire la teneur en eau du sang pouvait subir des variations assez notables. Nous constatons qu'après un travail prolongé les teneurs en eau du muscle et du foie ne varient pratiquement pas, tandis que la teneur en eau du sang présente des variations sensibles : elle diminue en effet de 5 % dans les cas où la température de l'animal augmente beaucoup au cours de l'expérience, sa diminution est plus faible quand la température reste constante et dans le cas où la température de l'animal diminue au cours de l'expérience elle augmente même de 1 %. On voit donc bien la liaison entre la régulation thermique de l'animal et les variations de la teneur en eau du sang, fait signalé notamment par BARBOUR et ses collaborateurs. Il faut ajouter que ces faits, constance de la teneur en eau du muscle et du foie et variations de la teneur en eau du sang, montrent que ni le muscle, ni le foie ne peuvent être considérés comme organes de réserve d'eau de l'organisme.

GLUCIDES.

Après des contractions musculaires intenses et prolongées, nous constatons avec tous les auteurs une diminution considérable du glycogène musculaire et du glycogène hépatique. Dans les cas où les excitations galvaniques déterminent la contraction de la majorité des muscles de l'animal, le foie a

presque complètement épuisé ses réserves de glycogène à la fin de l'expérience, et la glycémie de l'animal tombe à des valeurs très basses. Au contraire, lorsqu'un seul muscle se contracte, le foie contient encore à la fin de l'expérience de grandes quantités de glucides, et la glycémie est restée normale ou a même augmenté.

ACIDE LACTIQUE.

Après un travail musculaire intense et prolongé nous ne constatons jamais une augmentation de la teneur en acide lactique du muscle, bien plus nous en notons toujours la diminution ⁽¹⁾. Avant de discuter ce fait, voyons ce qui se passe dans le sang et dans le foie. La teneur en acide lactique du sang augmente notablement à la fin de l'expérience et nous avons trouvé dans un cas une augmentation de 59 milligrammes pour 100 grammes de sang. Presque toujours nous constatons aussi une augmentation de l'acide lactique dans le foie. Il faut de suite faire remarquer que l'accumulation de l'acide lactique dans le sang et le foie est en disproportion complète avec la grande quantité de glucides disparus au cours de l'expérience et ne représente en tout que quelques décigrammes.

Ces faits, en désaccord avec les résultats des auteurs obtenus sur le muscle isolé et privé de sa circulation, mais en accord avec les résultats d'EMBDEN sur le muscle de grenouille se contractant *in situ*, montrent que dans les conditions physiologiques, c'est-à-dire lorsque le ravitaillement en oxygène du muscle est parfaitement assuré, il ne s'accumule pas d'acide lactique dans le muscle au cours de la contraction. N'oublions pas en effet que l'acide lactique est un produit de dégradation anaérobie des glucides et qu'on le voit disparaître même dans le muscle isolé placé en présence d'oxygène, où pourtant le ravitaillement en oxygène ne peut se faire que lentement par

(1) Cette diminution ne peut être mise sur le compte de notre méthode de fixation. Nous avons, en effet, effectué des expériences du même type en fixant le muscle avant et après les contractions dans une solution d'acide sulfurique à 0°. Dans ces conditions, nous avons constaté que la teneur en acide lactique du muscle passait de 107 à 76 mg. pour 100 g. et de 130 à 89 mg. pour 100 g.

diffusion. Depuis ces toutes dernières années les auteurs admettent que la formation de l'acide lactique permet la resynthèse partielle de l'acide créatine-phosphorique hydrolysé pendant la contraction. Mais on a montré que la reformation complète de ce composé phosphorique labile n'est possible qu'en présence d'oxygène c'est-à-dire que lorsque les phénomènes d'oxydation entrent en jeu.

Les remarquables expériences de KROGH ont montré que dans un muscle en activité le nombre des capillaires fonctionnant peut augmenter dans des proportions considérables. On voit donc que le ravitaillement en oxygène du muscle en activité est assuré si la circulation est respectée. Il est alors raisonnable d'admettre que dans les conditions physiologiques le métabolisme anaérobie du muscle prend beaucoup moins d'importance que dans un muscle isolé et que l'énergie nécessaire à la reformation des composés phosphoriques labiles est en majorité fournie par les phénomènes d'oxydation. En d'autres termes nous ne mettons pas en doute la formation transitoire de l'acide lactique au cours de la contraction, mais nous croyons que dans les conditions physiologiques celui-ci se forme en quantités bien plus faibles que dans un muscle isolé mis par conséquent dans des conditions anaérobies, et qu'il est oxydé immédiatement en fournissant l'énergie nécessaire à la resynthèse des composés phosphoriques labiles indispensables pour assurer la contraction.

A l'appui de cette manière de voir, nous pouvons citer les récentes expériences de WERTHEIMER ⁽¹⁾ et de VISSCHER et MULDER où ces auteurs constatent que le cœur isolé, se contractant en présence d'oxygène, ne montre aucune augmentation de sa teneur en acide lactique, tandis que, dès que l'on suspend l'arrivée d'oxygène, on voit immédiatement de grandes quantités d'acide lactique s'accumuler.

On sait qu'un muscle d'homéotherme, se contractant en absence d'oxygène, produit de grandes quantités d'acide lactique. Nous donnons à titre indicatif une expérience où nous avons interrompu la circulation dans le muscle vaste externe et où nous avons provoqué des contractions de ce muscle par

(1) Wertheimer : *Arch. ges. Physiol.*, 225, 429, 1930.

Variations absolues et relatives des concentrations des différents

N° DES CHIENS	MUSCLE													
	Variations absolues					Variations en %					Variations absolues			
	21	22	32	29	30	21	22	32	29	30	21	22	32	29
Eau.....	- 0.2	+ 0.2	- 0.4	+ 0.2	+ 0.2	- 0.3	- 0.3	- 0.5	+ 0.3	- 0.3	- 4.2	»	- 1.3	+
Réduct. glucid....	- 156	- 314	- 277	- 6	- 307	- 57	- 93	- 78	- 23	- 67	- 37	- 16	- 1	+
Ac. lactiq.	- 124	- 11	- 69	- 52	- 15	- 75	- 33	- 43	- 38	- 17	- 29	+ 59	+ 39	+
P orthoph.	+ 78	+ 17	+ 44	+ 26	+ 27	+ 244	- 49	+ 96	- 90	+ 64	+ 3.1	- 1	+ 2.1	-
P creat. phos.....	- 28	+ 11	- 5	- 20	- 11	- 100	- 42	- 22	- 51	- 41	»	»	- 0.2	
P pyroph.	- 20	- 9	- 31	- 15	- 13	- 71	- 33	- 84	- 39	- 32	»	+ 0.2	- 0.4	+
P 180 ...	- 8	+ 3	- 11	+ 2	+ 1	- 50	+ 75	- 97	- 28	+ 10	+ 2.1	- 0.6	- 0.7	+
Pacido-sol.	+ 25	+ 24	+ 8	- 14	- 4	+ 22	+ 22	+ 6	- 10	- 3	- 1	0	+ 8	+
Graisses totales...	- 230	- 110	- 120	+ 180	- 150	- 8	- 4	- 4	+ 7	- 5.5	+ 186	- 4	+ 138	+
Ac. gras...	- 150	- 160	- 30	+ 110	+ 200	- 7	- 9	- 1.5	+ 7	- 13	+ 56	+ 33	+ 13	+
Insaponifiable.....	»	+ 37	- 18	- 8	- 7	»	+ 45	- 9	- 5	+ 4	- 15	- 19	+ 37	+
P lipid....	- 1	- 2	- 1	- 2	0	- 2	- 4	- 2	- 4	0	+ 2	- 0.2	+ 1	
P Ah	- 3	+ 12	+ 3	+ 17	+ 11	- 8	+ 26	+ 6	+ 33	+ 19	»	»	»	
P total...	4	3	11	- 5	- 6	+ 2	+ 1.5	+ 5	- 2	- 3	+ 10	+ 6	+ 7	+
NH ³	»	»	- 2	- 1	- 3	»	»	- 17	+ 36	- 33	»	»	+ 0.4	
Urée.....	»	»	+ 40	+ 22	- 2	»	»	+ 154	+ 138	- 10	»	»	+ 17	
Creat. tot	»	»	0	- 44	- 4	»	»	0	- 12	- 1	»	»	- 2.4	+

du muscle, foie et sang après un travail musculaire prolongé.

SANG					FOIE									
Variations en %					Variations absolues					Variations en %				
21	22	32	29	30	21	22	32	29	30	21	22	32	29	30
- 5,5	»	- 2	+ 1,2	- 1,5	+ 0,7	- 0,3	+ 0,1	+ 1,6	+ 0,2	+ 1	+ 0,4	0	+ 1	0,1
- 43	- 19	- 2	+ 80	- 3,5	- 1328	- 518	- 928	- 2125	- 250	- 87	- 92	- 84	- 55	- 43
+ 148	+ 390	+ 122	+ 200	+ 15	+ 22	+ 15	+ 112	- 38	+ 23	+ 54	+ 55	- 510	- 38	37
+ 120	+ 40	+ 81	- 3,5	+ 100	+ 5	+ 6	+ 7	»	+ 13	+ 18	+ 22	- 22	»	- 43
»	»	- 50	»	- 100	+ 1,9	+ 1,3	- 1,5	»	0	+ 470	+ 130	- 100	»	0
»	+ 9	- 26	+ 34	- 6	- 5,1	- 1,5	- 4	»	- 2	- 70	- 27	- 3	»	- 27
33	+ 15	+ 32	+ 50	+ 40	- 2	- 1,5	0	»	+ 8	- 18	- 14	0	»	160
+ 3	0	+ 28	+ 7	+ 15	- 13	- 6	- 4	»	+ 22	- 13	- 6	- 3,5	»	- 23
+ 21	- 0,5	+ 15	+ 14	+ 3,5	- 20	- 10	- 240	+ 590	+ 870	- 0,4	- 0,2	- 3,5	+ 10	- 15
18	+ 10	+ 4	+ 8	+ 7	+ 22	- 120	- 310	+ 450	+ 12	+ 8	- 3,5	- 7,5	+ 17	- 5
+ 5	- 7	+ 13	+ 3	+ 8	- 45	- 68	+ 22	+ 65	+ 36	- 7	- 15	+ 8	+ 12	1
+ 13	- 1	+ 6	0	+ 1,5	0	- 7	+ 3	+ 14	+ 27	0	- 4,5	+ 2	+ 9	- 1
»	»	»	»	»	+ 8	- 10	- 1	- 6	0	+ 65	- 31	+ 3	- 40	0
+ 23	+ 13	+ 16	+ 17	+ 16	+ 7	- 11	+ 8	+ 25	+ 50	+ 2,5	- 3,5	+ 3	- 9	+ 15
»	»	+ 25	»	- 18	»	»	- 0,2	- 2	+ 3	»	»	- 2,5	- 20	- 27
»	»	+ 140	»	+ 25	»	»	+ 23	- 1	- 5	»	»	+ 45	- 5	36
»	»	+ 100	+ 142	+ 66	»	»	»	»	+ 0,4	»	»	»	»	- 5

des chocs d'induction : dans ces conditions la teneur en acide lactique du muscle passe de 112 à 487 mgr. pour 100 gr.

Nous avons encore trouvé un appui à notre manière de voir dans des expériences où nous avons intoxiqué des chiens par 0,25 milligrammes de sulfate de strychnine par kilogramme. Nous avons dosé l'acide lactique dans le plasma sanguin de ces animaux avant l'intoxication, après les premières crises tétaniques et à la mort de l'animal. Le résultat de ces expériences est rapporté ci-dessous :

	mgr. d'acide lactique dans 100 cc. de plasma			
	avant l'intoxication	après les premières crises tétaniques	30 minutes après	à la mort
Chien <i>a</i>	32	197	129	197
Chien <i>b</i>	26	171	—	240

On voit que les augmentations de l'acide lactique dans le sang sont considérables et l'on sait que pendant les crises tétaniques l'animal ne respirant plus se trouve rapidement en anaérobiose partielle.

On voit donc bien ici encore le rapport entre l'accumulation de l'acide lactique et le ravitaillement insuffisant en oxygène.

Nous avons dit tout au début de cette discussion que la teneur en acide lactique du muscle diminuait légèrement au cours de nos expériences et que la teneur en acide lactique du sang et du foie augmentait. La diminution de la teneur en acide lactique du muscle peut s'expliquer soit par une combustion *in situ* soit par un entraînement de l'acide lactique par le sang, combustion et entraînement rendus plus faciles pendant l'activité du fait de l'irrigation beaucoup plus importante du tissu. D'ailleurs l'augmentation de l'acide lactique dans le sang vient confirmer cette hypothèse. La légère augmentation de l'acide lactique dans le foie fait penser que cet acide peut y être transporté en vue d'une resynthèse ; mais le type de nos expériences ne permet pas de donner un appui à cette hypothèse.

LIPIDES ET LIPIDES PHOSPHORIQUES.

Nous avons vu dans la partie bibliographique que, grâce à l'étude des échanges respiratoires et du quotient respiratoire chez l'animal, on avait pu montrer que si le travail musculaire se prolonge l'utilisation des lipides prend une place de plus en plus importante dépassant de beaucoup l'utilisation des glucides. Mais on n'a jamais pu prouver par l'analyse du tissu musculaire cette participation des lipides. En effet il ne faut pas oublier que du fait de la circulation le muscle peut recevoir constamment des quantités de lipides suffisantes pour en masquer l'utilisation.

Nos expériences semblent indiquer qu'au cours de contractions musculaires intenses et répétées il se produit une mobilisation des réserves de graisse et que des lipides sont transportés par le sang dans le foie et dans le muscle. En effet tout d'abord en ce qui concerne le sang nous voyons dans nos expériences que la teneur en graisses totales et en acides gras augmente toujours et dans des proportions très importantes. Au cours du travail musculaire prolongé il se déclenche donc une mobilisation de graisses. Remarquons tout de suite que cette mobilisation de lipides est accompagnée d'une mobilisation de lipides phosphoriques et que les plus fortes augmentations de teneurs en lipides du sang sont accompagnées des plus fortes augmentations de teneurs en phosphore lipidique. Notons aussi que cette mobilisation de lipides se déclenche avant que les réserves hydrocarbonées du foie soient épuisées.

Grâce à ces mobilisations le muscle reçoit donc au cours du travail prolongé des quantités importantes de lipides. On ne sait malheureusement pas les évaluer mais on comprend qu'elles puissent atteindre des valeurs très élevées vu la vitesse de circulation du sang.

Malgré cela dans nos expériences où les excitations déterminaient la contraction de la majorité des muscles de l'animal, nous constatons une diminution légère des teneurs en graisses totales et en acides gras du muscle ; tandis que dans les expériences où seulement un petit nombre de muscles se sont contractés, et où par conséquent les dépenses énergétiques totales ont été beaucoup plus faibles, nous trouvons une augmen-

tation légère de la teneur en acides gras du muscle. Tout se passe donc comme si dans le premier cas l'apport de lipides par le sang était légèrement insuffisant pour couvrir la dépense par le muscle, et comme si dans le second cas l'apport était suffisant pour couvrir les dépenses et pour amener même l'accumulation de lipides dans le muscle. Nous croyons donc que si on n'a jamais pu montrer par l'analyse du muscle l'utilisation des lipides au cours de la contraction ceci tient à l'importante quantité de lipides que le muscle reçoit constamment du sang puisqu'au cours de l'activité le transport de lipides par le sang augmente considérablement.

On sait que tous les auteurs admettent que les lipides phosphoriques jouent un rôle considérable dans la transformation des lipides. Dans nos expériences nous trouvons régulièrement une diminution de la teneur en phosphore lipidique du muscle ce qui nous fait penser que celui-ci prend une part active dans l'utilisation des lipides par le muscle.

La mobilisation de lipides et de lipides phosphoriques qu'on saisit dans le sang ne s'accompagne pas toujours d'une augmentation de la teneur en lipides et en lipides phosphoriques du foie : dans nos expériences où seulement un petit nombre de muscles se contractaient les teneurs en lipides et en lipides phosphoriques du foie augmentent tout comme dans le muscle, tandis que, quand la majorité des muscles de l'animal se contractaient et quand par conséquent les dépenses énergétiques totales de l'animal étaient beaucoup plus considérables, les teneurs en lipides et en lipides phosphoriques du foie diminuent légèrement. Un tel résultat apporte un appui important au rôle régulateur du foie dans le métabolisme des graisses.

COMPOSÉS PHOSPHORIQUES.

a) *Muscle*. — Après un travail musculaire intense et prolongé nous constatons toujours dans le muscle une augmentation très importante de la teneur en orthophosphates, et en général une diminution très marquée des teneurs en acide créatine-phosphorique et en acide pyrophosphorique. Les varia-

tions de concentration en esters hexose-phosphoriques facilement hydrolysables sont très irrégulières.

Dans trois cas (32, 29, 30) les variations de concentration des composés phosphoriques labiles sont suffisantes pour expliquer à elles seules l'augmentation des orthophosphates. Mais dans deux cas (21, 22) l'augmentation des orthophosphates est très supérieure à ce que laissent prévoir les variations des composés phosphoriques labiles ; comme dans ces cas le phosphore total ne varie pas, on doit conclure, en accord avec nos constatations antérieures, que d'autres composés phosphoriques se dégradent au cours de la contraction musculaire en fournissant des orthophosphates et il est en particulier fort possible que les orthophosphates proviennent en partie de la dégradation des lipides phosphoriques.

Nos résultats expérimentaux permettent donc d'étendre aux contractions musculaires d'un homéotherme une grande partie des résultats obtenus sur le muscle isolé et concernant les composés phosphoriques labiles.

L'intervention des acides créatine-phosphorique et adényl-pyrophosphorique dans les processus chimiques accompagnant la contraction musculaire chez l'animal se traduit par une hydrolyse souvent fort importante de ces deux composés. Nos résultats touchant les esters hexose-phosphoriques ⁽¹⁾ ne permettent pas de confirmer nettement le rôle de ces composés dans le mécanisme chimique de la contraction.

Les recherches faites sur la contraction du muscle isolé ont montré que les variations des orthophosphates correspondent pratiquement aux variations des composés phosphoriques labiles (acide créatine-phosphorique, acide adényl-pyrophosphorique, esters hexose-phosphoriques). Nous voyons ici que lors du travail musculaire de l'animal l'augmentation des orthophosphates ne provient pas seulement de l'hydrolyse des composés phosphoriques labiles mais encore de la dégradation de composés phosphoriques organiques non acido-solubles.

Il est très important de noter que, malgré les variations de concentrations importantes des composés phosphoriques, le

(1) Nous avons indiqué dans la partie technique les réserves qu'il fallait faire quant à la spécificité du dosage de ces composés.

phosphore total ne présente que des variations extrêmement faibles. Ce fait, qui confirme pleinement nos résultats du chapitre précédent, met bien en lumière l'existence dans le muscle d'une régulation de tous les composés phosphoriques.

b) *Sang*. — Après des contractions musculaires prolongées la teneur en orthophosphates, très faible dans le sang normal, augmente relativement beaucoup tout en ne dépassant cependant jamais 6 mgrs de P pour cent grammes. On voit donc qu'il ne s'établit pas une diffusion rapide des orthophosphates du muscle dans le sang, ce qui confirme les déductions que nous avons faites dans le chapitre précédent.

Les teneurs et les variations de teneurs en acide créatine-phosphorique, en acide pyrophosphorique et en esters hexose-phosphoriques facilement hydrolysables sont beaucoup trop faibles dans le sang pour qu'on puisse chercher à les interpréter.

Dans la majorité des cas, l'augmentation du phosphore acido-soluble du sang s'explique par l'augmentation de la teneur en orthophosphates et par les variations de concentration des composés phosphoriques labiles. Cependant, dans le cas 32 l'augmentation du phosphore acido-soluble est plus importante que celle qu'on peut prévoir ; ce qui prouve qu'au cours de contractions musculaires le sang peut transporter une quantité de composés phosphoriques acido-solubles inconnus plus grande que normalement.

Dans tous les cas, la concentration en phosphore total du sang augmente plus que ne le laisse prévoir l'augmentation de teneur en composés phosphoriques acido-solubles et en phosphore lipidique ; il y a donc au cours des contractions musculaires transport par le sang de composés phosphoriques organiques de nature et d'origine inconnues.

c) *Foie*. — La teneur en orthophosphates du foie augmente toujours après un travail musculaire intense et prolongé. Ces augmentations sont toujours beaucoup plus faibles que celles que l'on saisit dans le muscle, et ne sont pas explicables par les seules variations de concentration des composés phosphoriques labiles ; ceux-ci sont d'ailleurs en quantités tellement faibles qu'on ne peut interpréter raisonnablement leurs

variations. Il est très possible que la dégradation des lipides phosphoriques fournisse une certaine quantité d'orthophosphates.

La teneur en phosphore total présente des variations qui sont en majorité causées par les variations des composés phosphoriques acido-solubles et du phosphore lipidique. Dans les deux cas où seul le vaste externe se contractait (29 et 30), le phosphore total du foie augmente beaucoup.

★★

En résumé, nous constatons dans le muscle après des contractions musculaires intenses et prolongées une diminution très importante de l'acide créatine-phosphorique et de l'acide pyrophosphorique ; les esters hexose-phosphoriques facilement hydrolysables augmentent ou diminuent irrégulièrement. La teneur en orthophosphates augmente toujours considérablement ; les augmentations en sont souvent expliquées par les variations de concentration des trois composés précédents, cependant dans certains cas une partie des orthophosphates doit provenir de la dégradation de composés phosphoriques organiques non acido-solubles. Malgré ces profonds remaniements des composés phosphoriques, le phosphore total du muscle ne varie que très faiblement.

L'accumulation de grandes quantités d'orthophosphates dans le muscle et la faible augmentation des orthophosphates du sang montrent que ce corps ne diffuse dans le sang qu'avec une vitesse très faible.

La teneur en phosphore total du sang augmente après des contractions musculaires prolongées, et cette augmentation n'est pas due uniquement aux teneurs plus élevées en phosphore lipidique et en orthophosphates ; il y a donc transport par le sang de composés phosphoriques organiques dont on ignore et la provenance et le destin. Dans certains cas on constate une augmentation nette de la teneur en phosphore total du foie, mais on ne peut saisir dans cet organe aucun rôle défini dans le métabolisme des composés phosphoriques labiles.

URÉE.

Nous avons montré dans le chapitre précédent qu'il y a de grandes probabilités pour la formation de l'urée dans le muscle. Nous trouvons dans nos expériences sur la contraction musculaire une confirmation de cette hypothèse. Dans deux cas, en effet, nous constatons une augmentation de la teneur en urée du muscle de 40 et de 22 mgrs, tandis que dans le foie nous ne trouvons qu'une augmentation de 23 mgrs et une diminution de 1 mgr. Dans tous les cas d'ailleurs la concentration en urée du sang augmente. Il y a donc une dégradation de protides au cours de la contraction.

CRÉATININE.

Les variations de la teneur en créatinine totale sont très irrégulières dans le muscle. On en constate toujours une augmentation dans le sang, ce qui confirme les résultats des auteurs sur une hyperélimination urinaire de créatinine après un travail musculaire intense et prolongé.

CONCLUSIONS

Nous avons cherché à étudier les modifications chimiques qu'entraîne le travail musculaire *in vivo*. A cette fin nous avons provoqué chez le chien par des chocs d'induction des secousses musculaires maximales au rythme de 2 par seconde et ceci au moins pendant deux heures. Les excitations étaient faites par séries de 3 à 4 minutes séparées par des périodes de repos d'une minute. Nous avons étudié les répercussions qu'entraîne un tel travail sur la composition du muscle, sang et foie.

Nous avons montré que la teneur en eau du muscle reste remarquablement constante après un travail musculaire considérable, tandis que la teneur en eau du foie augmente très légèrement ; des diminutions souvent importantes de la teneur

en eau du sang sont le test du transport d'eau nécessaire pour assurer la régulation thermique de l'animal.

Nous avons constaté une diminution considérable des réserves hydro-carbonées aussi bien musculaires qu'hépatiques. La glycémie tombe à des valeurs très basses dans les expériences où la teneur en glycogène hépatique a beaucoup diminué.

Nous ne constatons jamais une augmentation de la teneur en acide lactique du muscle, mais au contraire toujours des diminutions légères. Nous croyons donc que dans les conditions physiologiques, c'est-à-dire quand le ravitaillement du muscle en oxygène est parfaitement assuré par la circulation, l'acide lactique produit par dégradation anaérobie des glucides ne s'accumule pas et est oxydé au fur et à mesure de sa formation. Une très faible quantité d'acide lactique est entraînée par le sang et transportée dans le foie peut-être en vue d'une resynthèse mais le type de nos expériences ne nous permet pas de donner un appui à cette hypothèse.

Il doit y avoir au cours de la contraction utilisation de lipides par le muscle mais ce fait n'est prouvé que par la diminution légère et régulière de sa teneur en phosphore lipidique. La diminution des lipides ne peut pas y être saisie, car au cours du travail il se déclenche une mobilisation importante de lipides dans le sang, ce qui doit déterminer un apport de lipides considérable.

Nous avons pu montrer le rôle important du foie dans la régulation du métabolisme des lipides : en effet lorsque seulement un petit groupe de muscles se contracte on voit la teneur en lipides du foie augmenter légèrement, tandis qu'on la voit rester pratiquement constante lorsque les contractions s'étendent à la majorité des muscles de l'animal.

Nos résultats confirment la liaison étroite entre le métabolisme des lipides et le métabolisme des lipides phosphoriques : en effet la mobilisation des lipides dans le sang s'accompagne toujours de mobilisation de lipides phosphoriques, de même que l'augmentation des lipides dans le foie s'accompagne d'augmentation des lipides phosphoriques.

Nous retrouvons au cours de la contraction du muscle d'homéotherme *in situ* les résultats établis sur le muscle isolé au sujet des composés phosphoriques labiles. Nous constatons en effet après le travail l'hydrolyse souvent considérable des acides créatine-phosphorique et adényl-pyrophosphorique. Nous ne voyons toutefois pas de variations régulières des teneurs en esters hexose-phosphoriques.

Nous ne saisissons aucun rôle du foie et du sang dans le métabolisme de ces composés phosphoriques labiles.

Alors que les études sur la contraction du muscle isolé montrent que les augmentations des orthophosphates sont uniquement conditionnées par l'hydrolyse des composés phosphoriques labiles, nous avons pu montrer que chez l'homéotherme *in vivo* d'autres composés phosphoriques organiques se dégradent au cours des contractions et contribuent à l'augmentation de la teneur en orthophosphates du muscle.

Malgré l'augmentation importante de la teneur en orthophosphates du muscle nous ne saisissons qu'une faible augmentation des orthophosphates du sang, ce qui montre que la diffusion de ce composé est très lente.

Dans le foie nous constatons une augmentation de la teneur en orthophosphates sans pouvoir préciser quels sont les composés phosphoriques dégradés.

Nos résultats montrent que la teneur en phosphore total du muscle reste constante même après un travail prolongé.

Le phosphore total du sang augmente souvent plus que ne le laissent prévoir les augmentations des orthophosphates et du phosphore lipidique, ce qui nous fait admettre qu'au cours d'un travail musculaire intense il y a mobilisation dans le sang d'une petite quantité de composés phosphoriques organiques inconnus.

Dans quelques cas il y a augmentation nette de la teneur en phosphore total du foie et ceci n'est pas uniquement dû à l'augmentation de sa teneur en phosphore lipidique.

Nous trouvons une augmentation de la teneur en urée plus importante dans le muscle que dans le foie, nous voyons donc qu'il y a une dégradation de protéides dans le muscle au cours de la contraction ; mais la quantité métabolisée est très faible.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Dans une première partie nous avons passé en revue les travaux antérieurs sur la dégradation des glucides par les systèmes fermentaires qu'on peut extraire du muscle. Nous avons ensuite exposé ce que l'on sait des processus chimiques accompagnant la contraction du muscle isolé.

Dans nos recherches personnelles nous nous sommes proposé d'étudier les modifications biochimiques qu'entraîne la contraction *in vivo* chez un homéotherme, le chien.

Pour éclaircir les répercussions du travail musculaire chez l'animal nous avons analysé en dehors du muscle le sang et le foie.

Dans un premier chapitre nous avons exposé et critiqué les méthodes analytiques que nous avons employées pour doser l'eau, l'ensemble des composés réducteurs glucidiques, l'acide lactique, les orthophosphates, l'acide créatine-phosphorique, l'acide adényl-pyrophosphorique, les esters hexose-phosphoriques, le phosphore acido-soluble total, le phosphore total, les graisses totales, les acides gras, les substances insaponifiables, le phosphore lipidique, l'urée, l'ammoniaque, la créatine, la créatinine, le phosphore nucléique, les métaux (Na, K, Ca).

Nous avons cherché ensuite à établir la composition moyenne du muscle, du sang et du foie de chiens normaux. Pour cela nous avons soumis à une alimentation identique des chiens de taille et de poids voisins pendant 3 à 4 semaines. L'analyse de leurs tissus nous a montré que certains éléments comme l'eau, le phosphore lipidique, le phosphore acido-soluble et le phosphore total ne présentent que des variations très faibles d'un animal à l'autre. Tous les autres constituants, s'ils se groupent souvent assez bien autour d'une valeur moyenne, peuvent présenter parfois des différences de teneur très importantes d'un animal à l'autre. Il est donc impossible de prendre comme témoin de la composition du muscle, du foie ou du sang d'un animal, pour ce qui est tout au moins des réserves et des corps impliqués dans le métabolisme, des valeurs moyennes déter-

minées sur des animaux placés dans des conditions de nutrition identiques.

Nous avons alors recherché si l'on pouvait augmenter la précision des témoins en choisissant comme tels le muscle homologue et un fragment de foie. Nos analyses nous ont montré qu'en effet la composition de deux muscles homologues et de deux fragments de foie est souvent très concordante. Il faut ajouter toutefois qu'on peut constater des différences de teneurs en glycogène assez importantes et ceci même à l'intérieur d'un même muscle.

Dans nos expériences sur la contraction musculaire nous avons donc prélevé avant toutes choses le muscle homologue, un fragment de foie et un échantillon de sang.

Les analyses de muscle, de foie et de sang de chiens normaux nous ont permis de faire quelques constatations importantes. Nous avons en effet pu montrer qu'il y a une indépendance presque complète entre les teneurs en glycogène musculaire et hépatique.

Pour une alimentation régulière la quantité de lipides entreposés dans le muscle est assez variable, alors qu'elle est relativement beaucoup plus fixe dans le foie. Nous avons pu montrer que le transport des lipides par le sang ne présente pas de grandes variations d'intensité d'un animal à l'autre.

Dans le muscle il n'y a pas de parallélisme entre la teneur en lipides et en lipides phosphoriques, tandis qu'au contraire ce parallélisme existe dans le sang et dans le foie.

On trouve des concentrations relativement importantes en acides créatine-phosphorique et adényl-pyrophosphorique dans le muscle, tandis que dans le foie et dans le sang ces composés sont à des concentrations beaucoup plus faibles, ce qui montre qu'ils prennent dans ces deux tissus une part moindre au métabolisme.

Nos analyses montrent que le muscle et le foie ont des teneurs analogues et relativement élevées en orthophosphates, tandis que dans le sang ce composé est à une concentration

beaucoup plus faible ; on peut en déduire que les orthophosphates sont fixés dans le muscle et dans le foie sous des formes qui les soustraient partiellement aux phénomènes de diffusion simple.

Le fait que la teneur en phosphore total est constante et dans le muscle et dans le foie des différents animaux, malgré les variations importantes des composés qui le constituent, nous incite à penser qu'il existe dans ces deux tissus une régulation des différents composés phosphoriques.

Comme les teneurs en urée sont en général plus importantes dans le muscle que dans le foie nous croyons que le muscle est capable de produire de l'urée. D'ailleurs le parallélisme entre les teneurs en urée du muscle et du sang nous confirme dans cette idée.

Nous avons étudié ensuite les variations de composition qu'entraînent des contractions répétées. A cette fin nous avons provoqué par des chocs d'induction pendant au moins deux heures des secousses musculaires maximales au rythme de deux par seconde, des périodes de repos de une minute séparent les périodes d'activité qui durent trois à quatre minutes.

Les résultats les plus importants que nous avons pu établir sont les suivants.

Au cours de la contraction musculaire la teneur en eau du muscle reste remarquablement constante ; tandis que la teneur en eau du foie augmente légèrement et que la teneur en eau du sang diminue plus ou moins en rapport avec les besoins d'eau nécessaires pour assurer la régulation thermique de l'animal.

Il y a au cours du travail musculaire une utilisation très importante de glucides : les teneurs en glycogène hépatique et musculaire tombent à des valeurs très basses entraînant souvent de fortes hypoglycémies. Nous ne constatons jamais d'accumulation notable d'acide lactique dans l'organisme ; en effet les teneurs en acide lactique diminuent légèrement dans le muscle et augmentent dans le sang et dans le foie ; mais

ces augmentations sont minimales par rapport aux grandes quantités de glucides métabolisés. Nous pensons donc qu'une grande partie de l'acide lactique est oxydée dans le muscle au fur et à mesure de sa production. Il est possible qu'une faible partie de l'acide lactique soit transportée au foie par le sang en vue d'une resynthèse ultérieure, mais le type de nos expériences ne nous permet pas de trancher cette question.

Il doit y avoir au cours de la contraction consommation de lipides par le muscle, on ne peut saisir cette consommation que par la diminution légère du phosphore lipidique. Les teneurs en lipides du muscle ne varient que très faiblement car l'apport de lipides par le sang est très important. On y constate en effet une forte mobilisation de lipides qui doit être suffisante pour masquer dans le muscle la dégradation de ces réserves.

Nous saisissons le rôle régulateur du foie dans le métabolisme des lipides par l'augmentation de sa teneur en lipides lorsque les contractions n'intéressent qu'un petit groupe de muscles, et par la diminution de sa teneur en lipides lorsque les contractions se produisent dans la majorité des muscles de l'animal.

Nous avons pu montrer que la mobilisation de graisses s'accompagne toujours dans le sang d'une mobilisation de lipides phosphoriques. De même lors des augmentations des teneurs en lipides du foie, on constate l'augmentation des lipides phosphoriques dans cet organe.

Au cours de la contraction il se forme dans le muscle des quantités d'urée plus importantes que dans le foie, ce qui confirme nos résultats antérieurs sur la production possible d'urée dans le muscle. La quantité de protides métabolisés au cours de la contraction est d'ailleurs assez faible.

Nous constatons au cours de la contraction *in vivo* du muscle d'homéotherme des modifications des composés phosphoriques labiles comparables à celles qu'on a pu mettre en évidence lors de la contraction du muscle isolé du poikilotherme : une grande quantité des acides créatine-phosphorique et adényl-pyrophos-

phorique s'hydrolysent en effet au cours d'un travail prolongé et la teneur en orthophosphates augmente beaucoup. Cependant, il faut remarquer qu'ici l'augmentation des orthophosphates n'est pas uniquement conditionnée par l'hydrolyse des composés phosphoriques labiles, mais provient aussi de la dégradation d'autres composés phosphoriques. Nous ne saisissons aucun rôle du foie et du sang dans le métabolisme des composés phosphoriques labiles. Malgré la très forte augmentation des orthophosphates du muscle il n'y a qu'une faible augmentation de ceux-ci dans le sang, ce qui montre une fois de plus que les orthophosphates du muscle doivent être fixés sous une forme qui les soustrait partiellement aux phénomènes de diffusion.

Malgré le profond remaniement des composés phosphoriques on constate que le phosphore total du muscle reste pratiquement constant. Ce fait met bien en évidence l'existence d'une régulation de tous les composés phosphoriques à l'intérieur du muscle.

Dans le sang le phosphore total augmente souvent plus que ne le laissent prévoir les augmentations des orthophosphates et du phosphore lipidique : il y a donc, au cours d'un travail musculaire prolongé, mobilisation d'une petite quantité de composés phosphoriques organiques inconnus.

Dans quelques cas nous voyons une augmentation nette du phosphore total du foie qu'on ne peut expliquer complètement par l'augmentation de sa teneur en phosphore lipidique.

★★

L'étude de la contraction musculaire *in situ* dans un organisme homéotherme fait donc apparaître des faits que l'étude du muscle isolé n'a pas permis de mettre en évidence. C'est qu'en effet le ravitaillement du muscle en oxygène et en substances de réserve de même que l'élimination des déchets ne sont parfaitement possibles que si le muscle garde sa circulation intacte et à cause de cela des expériences prolongées

n'ont un caractère physiologique que dans ce cas. Or, les expériences prolongées ont l'avantage de permettre la mise en évidence des phénomènes qui peuvent passer inaperçus dans une expérience de courte durée.

Nous avons appris par l'étude de la contraction du muscle isolé que les hydrates de carbone constituent la source énergétique exclusive ; que la dégradation de ces glucides s'accompagne d'une accumulation d'acide lactique et qu'il y a en même temps hydrolyse de composés phosphoriques labiles. Les recherches sur la contraction du muscle isolé ont permis de situer dans le temps l'enchaînement de ces différents phénomènes. Notre travail montre qu'une partie de ces résultats peuvent être transposés à la contraction du muscle d'homéotherme *in vivo*. On assiste en effet à une dégradation considérable du glycogène musculaire et à une hydrolyse prononcée des composés phosphoriques labiles. Mais en plus nous avons pu montrer que les glucides ne sont pas les seules réserves utilisées et qu'il y a dégradation de lipides et de protides. Cette utilisation des réserves se répercute sur les réserves générales de l'organisme : on voit en effet les réserves glucidiques du foie disparaître presque complètement et on constate une mobilisation des réserves de graisses. Un deuxième point que nos recherches permettent d'atteindre a trait aux produits de déchets ; il faut bien penser que la contraction du muscle isolé se produit dans des conditions artificielles en ce que, d'une part, le muscle est privé de sa circulation qui pourrait entraîner les produits de déchets et que, d'autre part, son ravitaillement en oxygène ne peut se faire que par diffusion, c'est-à-dire insuffisamment. Si bien qu'un produit de déchet qui s'accumule dans le muscle isolé peut être entraîné ou oxydé dans les conditions normales. Nos expériences montrent ce fait en ce qui concerne l'acide lactique dont, sur l'animal entier, on ne constate pas d'accumulation au cours d'un travail intense et prolongé.

Les expériences sur la contraction du muscle isolé ont montré le profond remaniement de certains composés phosphoriques qui mènent en grande partie à la formation d'orthophosphates. Rien dans ces expériences ne permet de savoir si ces

composés parfaitement diffusibles vont quitter le muscle comme produits de déchet ou si au contraire ils vont demeurer en place. Nos expériences montrent que lorsque le muscle est normalement irrigué la quantité totale de phosphore qu'il contient demeure constante, même après un travail prolongé, alors que tous les composés phosphoriques subissent des remaniements profonds. Il existe donc entre les variations de ces composés une sorte de régulation. Cette régulation des composés phosphoriques est un fait nouveau que seule l'étude de la contraction *in situ* permettait de mettre en évidence. •

Sur tous les points que nous venons de passer en revue notre travail a donc permis non seulement d'étendre à la contraction du muscle d'homéotherme *in situ* des faits établis par l'étude de la contraction du muscle isolé de poikilotherme, mais encore d'apporter des faits nouveaux.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Culture des tissus végétaux

Structure des oses

VU ET APPROUVÉ :

PARIS, LE 3 JUIN 1933.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

G. MAURAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

IMPRIMERIE DU PALAIS
20, Rue Geoffroy-l'Asnier

PARIS (IV^e)

IMPRIMERIE DU PALAIS
20, Rue Geoffroy-l'Asniet
PARIS (IV^e)
